ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

6' 2022
том 39

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136–1449

ТОМ 39

6'2022

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).
В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

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

Территория распространения:
Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Отв. секретарь – И. А. Булатова
Тел. (342) 217-19-38
Факс (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: https://permmedjournal.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –
Е.Г. ФУРМАН, профессор, член-корр. РАН

Заместитель главного редактора –
О.В. Хлынова, профессор, член-корр. РАН
Ответственный секретарь –
И. А. БУЛАТОВА, профессор

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)
Л.А. Балыкова, член-корреспондент РАН (Республика Мордовия)
К. А. Бердюгин, доктор медицинских наук (Екатеринбург)
И.В. Бухтияров, член-корреспондент РАН (Москва)
А. Бьянки, профессор (Неаполь, Италия)
Т.В. Вавилова, профессор (Санкт-Петербург)
А. Вайманн, приват-доцент (Эссен, Германия)
К. Вокуль профессор (Бонн, Германия)
О.С. Гилева, профессор (Пермь)
А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)
Э. С. Горовиц, профессор (Пермь)
Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
Ф. Д'Айелло, профессор (Неаполь, Италия)
С. А. Дворянский, профессор (Киров)
К. Жигалов, д-р медицины (Эссен, Германия)
С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)
Н. В. Зайцева, академик РАМН (Пермь)
М. Ф. Заривчацкий, профессор (Пермь)
Ф. Ионна, профессор (Неаполь, Италия)
Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)
С.М. Карпов, профессор (Ставрополь)
Ж.Д. Кобалава, профессор (Москва)
Н.А. Козиолова, профессор (Пермь)
В. К. Леонтьев, академик РАМН (Москва)
С.А. Лихачев, профессор (Минск, Республика Беларусь)
Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)
Ю. Л. Мизерницкий, профессор (Москва)
В.Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)
А.А. Олина, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)
Н. А. Пулина, профессор (Пермь)
В.Е. Радзинский, член-корреспондент РАН (Москва)
Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)
Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)
Л.М. Фатхутдинова, профессор (Казань)
И. В. Фельдблюм, профессор (Пермь)
Е. Г. Фурман, член-корреспондент РАН (Пермь)
О.В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)
Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)
Д. Шнайдер, профессор (Дортмунд, Германия)

Perm Medical Journal

ISSN 0136–1449

VOLUME 39

6'2022

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

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

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

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002)
In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264,13.07.2017)

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

Distribution territory:
Russian Federation, foreign countries

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

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief –
E. G. Furman, Professor,
Corresponding Member of RAS

Deputy Editor-in-Chief –
O. V. Khlynova, Professor,
Corresponding Member of RAS
Executive Secretary –
I.A. Bulatova, Professor

G.P. Vdovina, Professor
N.V. Isaeva, Professor
M.M. Padrul, Professor
A.V. Tuev, Professor
V.A. Chereshnev, Academician of RAS and RAMS
V.A. Cherkasov, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В. Коваль, А.А. Удачина
РОЛЬ ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА — **5**

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, Т.Г. Седова, И.Д. Кузнецов
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *ACNE TARDA* У ЖЕНЩИН ПЕРМСКОГО КРАЯ — **11**

Н.Н. Малютина, Н.Д. Юй, С.В. Лузина, Д.М. Ватолин, Д.Ю. Соснин
ПРОГНОЗ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕНОТИПА КОМОРБИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА — **17**

Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.В. Загребельная, Л.Ю. Гогель, Т.В. Кочергаева, Н.М. Дремлюга
АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА — **28**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская
НОРМОГОНАДОТРОПНЫЕ РАССТРОЙСТВА МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ — **38**

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

А.В. Романовская, Е.В. Михайлова, Н.Е. Денисюк, Д.А. Тяпкина
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ — **54**

Н.Б. Асташина, А.А. Байдаров, С.Д. Арутюнов, А.А. Южаков, А.Н. Кокоулин, К.Р. Валихметова, П.В. Майоров, А.М. Шамарина, П.В. Лазарьков, А.С. Вронский, Я.Н. Харах
РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА «АНТРОПОМОРФНЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ РОБОТ» С ЭЛЕМЕНТАМИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ИМИТАЦИИ ВРАЧЕБНЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ И КОММУНИКАЦИИ «ВРАЧ – ПАЦИЕНТ» — **62**

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Р.С. Аракельян, А.Р. Курбангалиева, Л.А. Сивцова, В.С. Королькова, В.Ю. Ефремова, О.А. Аракелянц, А.В. Коваленко, А.А. Киселева, Г.Б. Гусейнова, Л.Т. Болеубаева, Л.Х. Ишмухамбетова, И.М. Мирманова, Д.А. Манаева, Т.Р. Додов
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕДИКУЛЕЗА В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ — **71**

ORIGINAL STUDIES

M.V. Koval, A.A. Udachina
ROLE OF VITAMIN D IN FORMATION OF CLIMACTERIC SYNDROME — **5**

V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik, T.G. Sedova, I.D. Kuznetsov
CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF *ACNE TARDA* IN WOMEN OF PERM KRAI — **11**

N.N. Malyutina, N.D. Yuy, S.V. Luzina, D.M. Vatolin, D.Yu. Sosnin
PROGNOSIS OF FORMING PHENOTYPE OF COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF GASTRODUODENAL ZONE IN RAILWAY TRANSPORT WORKERS — **17**

Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov, N.V. Zagrebelnaya, L.Yu. Gogel, T.V. Kochergaeva, N.M. Dremlyuga
ANALYSIS OF CONGENITAL PNEUMONIA INCIDENCE IN NEWBORNS FROM HIGH-RISK MOTHERS — **28**

LITERATURE REVIEW

E.A. Sandakova, I.G. Zhukovskaya
NORMOGONADOTROPIC MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN REPRODUCTIVE PERIOD. CLINICAL LECTURE — **38**

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

A.V. Romanovskaya, E.V. Mikhailova, N.E. Denisyuk, D.A. Tyapkina
EFFICACY OF ENTEROSORPTION IN TREATMENT OF COVID-19 IN PREGNANT WOMEN — **54**

N.B. Astashina, A.A. Baydarov, S.D. Arutyunov, A.A. Yuzhakov, A.N. Kokoulin, K.R. Valikhmetova, P.V. Mayorov, A.M. Shamarina, P.V. Lazarkov, A.S. Vronsky, Ya.N. Kharakh
DEVELOPMENT OF "ARTIFICIAL INTELLECT BASED DENTAL ANDROID SYSTEM" FOR SIMULATION OF MEDICAL MANIPULATIONS AND DOCTOR – PATIENT COMMUNICATION — **62**

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

R.S. Arakelyan, A.R. Kurbangalieva, L.A. Sivtsova, V.S. Korolkova, V.Yu. Efremova, O.A. Arakelyants, A.V. Kovalenko, A.A. Kiseleva, G.B. Guseinova, L.T. Boleubaeva, L.Kh. Ishmukhambetova, I.M. Mirmanova, D.A. Manaeva, T.R. Dodov
EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PEDICULOSIS IN ASTRAKHAN REGION — **71**

А.П. Соломенный
ПОТЕПЛЕНИЕ КЛИМАТА РОССИЙСКОГО СЕВЕРА: БИОМЕДИЦИНСКИЙ АСПЕКТ
80 *A.P. Solomennyi*
CLIMATE WARMING IN THE RUSSIAN NORTH: BIOMEDICAL ASPECT

Т.Ю. Павлова, А.Л. Сухомясова, Н.И. Дуглас, В.К. Титова, Т.Е. Бурцева
РОЛЬ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО КОНСИЛИУМА В СНИЖЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)
84 *T.Yu. Pavlova, A.L. Sukhomyasova, N.I. Douglas, V.K. Titova, T.E. Burtseva*
ROLE OF REPUBLICAN PERINATAL COUNCIL IN REDUCING INFANT MORTALITY RATE IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Ю.А. Уточкин, А.В. Поповская, А.В. Минасанова
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА НА ЭВТАНАЗИЮ
90 *Yu.A. Utochkin, A.V. Popovskaya, A.V. Minasanova*
MODERN VIEW OF MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS ON EUTHANASIA

С.Н. Берсенева, Н.В. Исаева, М.М. Падруль, Е.В. Черкасова
ФАКТОРЫ РИСКА МАТЕРИНСКОЙ И НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ СОСТОЯНИЙ
97 *S.N.Berseneva, N.V. Isaeva, M.M. Padrul, E.V. Chercasova*
RISK FACTORS OF MATERNAL AND FAILED MATERNAL MORTALITY, PREDICTION OF SEVERE OBSTETRIC CONDITIONS

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ | **CLINICAL CASE**

Е.В. Шестак, М.В. Евдокимова
СТОЙКАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЁННОГО НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ
106 *E.V. Shestak, M.V. Evdokimova*
PERSISTENT LONG-TERM HYPERGLYCEMIA IN A PREMATURE NEWBORN: CLINICAL EXAMPLE

Т.П. Шевлюкова, В.А. Черная, А.А. Кельн, М.С. Шведский, М.Р Шагеева
ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ИСХОД ТЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА С МЕТАСТАЗАМИ КРУКЕНБЕРГА У ПАЦИЕНТКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ
118 *T.P. Shevlyukova, V.A. Chernaya, A.A. Keln, M.S. Shvedsky, M.R Shageeva*
EFFECT OF COMORBID PATHOLOGY ON THE OUTCOME OF GASTRIC CANCER WITH KRUKENBERG METASTASES IN A PATIENT OF REPRODUCTIVE AGE: CLINICAL CASE

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА | **BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

Я.Н. Тройнич, Н.П. Логинова, С.А. Заморина, М.Б. Раев
ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГЛИКОДЕЛИНА НА СТРУКТУРУ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ВВЕДЕНИИ АЛЛОГЕННЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА
125 *Ya.N. Troynich, N.P. Loginova, S.A. Zamorina, M.B. Raev*
EFFECT OF RECOMBINANT GLYCODELIN ON SPLEEN STRUCTURE IN CASE OF ALLOGENEIC BONE MARROW CELLS INTRODUCTION

ЮБИЛЕИ | **ANNIVERSARIES**

Ю.А. Уточкин, А.А. Ярошенко, Н.Л. Полыгалова, Ю.А. Тютюнных
ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ШАМОВ – УЧЕНЫЙ, ХИРУРГ-НОВАТОР, ТРАНСФУЗИОЛОГ: К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ (1882–1962)
133 *Yu.A. Utochkin, A.A. Yaroshenko, N.L. Polygalova, Yu.A. Tyutyunykh*
VLADIMIR NIKOLAEVICH SHAMOV – SCIENTIST, INNOVATIVE SURGEON, TRANSFUSIOLOGIST: THE 140th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH (1882–1962)

НЕКРОЛОГ | **OBITUARY**

НЕКРОЛОГ
Профессор Михаил Фёдорович Заривчацкий
140 OBITUARY
Professor Mikhail Fedorovich Zarivchatsky

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 618
DOI: 10.17816/pmj3965-10

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

М.В. Коваль, А.А. Удачина*
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

ROLE OF VITAMIN D IN FORMATION OF CLIMACTERIC SYNDROME

M.V. Koval, A.A. Udachina*
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Определить взаимосвязь уровня витамина D и степени тяжести климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Климактерии – это физиологический период, в течение которого в организме женщины преобладают инволюционные процессы в репродуктивной системе. Дефицит витамина D повышает риск возраст-ассоциированных заболеваний, поэтому важно обследовать и в случае необходимости корректировать уровень витамина D.

Материалы и методы. Проведено кросс-секционное исследование, в которое были включены данные о 150 пациентках, обратившихся на гинекологический приём с жалобами на проявления климактерического синдрома.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено, что из 150 женщин с проявлениями климактерического синдрома средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил 25,3 (7,5) нг/мл. При этом у 49 (33 %) обследованных содержание гидроксивитамина D было нормальным, недостаток наблюдался у 53 (35 %), а у 48 (32 %) показатели соответствовали дефициту. Таким образом, у значительного контингента женщин в менопаузе выявлено снижение содержания 25(OH)D в крови. На основании полученных данных можно предположить, что степень тяжести климактерического синдрома не зависит от уровня витамина D в крови. Что подтверждает ведущую роль гипоэстрогении в этиопатогенезе данного состояния.

Выводы. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня витамина D и степени тяжести климактерического синдрома не позволил выявить статистически значимую связь между параметрами ($p = 0{,}317$).

Ключевые слова. Болезни, ассоциированные с дефицитом витамин D, менопауза, климактерий.

© Коваль М.В., Удачина А.А., 2022
тел. +7 992 008 85 89
e-mail: ariudachina@gmail.com
[Коваль М.В.– кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Удачина А.А. (*контактное лицо) – студентка].

© Koval M.V., Udachina A.A., 2022
tel. +7 992 008 85 89
e-mail: ariudachina@gmail.com
[Koval M.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Udachina A.A. (*contact person) – student].

Objective. To determine the relationship between vitamin D level and severity of menopausal syndrome in the postmenopausal women. Menopause is a physiological period during which involutional processes in the reproductive system predominate in a woman's body. Vitamin D deficiency increases the risk of age-related diseases, so it is important to examine and, if necessary, adjust the level of vitamin D.
Materials and methods. A cross-sectional study was conducted, which included the data from 150 patients who consulted a gynecologist with complaints for manifestations of climacteric syndrome (CS).
Results. As a result of the study, it was revealed that out of 150 women with manifestations of climacteric syndrome, the average level of 25(OH)D in the blood serum was 25.3 (7.5) ng/ml. At the same time, in 49 (33 %) of the surveyed, the content of hydroxyvitamin D was normal, the deficiency was observed in 53 (35 %), and in 48 (32 %) persons the indicators corresponded to the deficiency. However, the correlation analysis of the relationship between the level of vitamin D and the severity of the climacteric syndrome did not reveal a statistically significant relationship between the studied parameters ($p = 0.317$).
Conclusions. The severity of climacteric syndrome does not depend on the level of vitamin D in the blood, confirming the leading role of hypoestrogenism in the etiopathogenesis of this condition.
Keywords. Diseases associated with vitamin D deficiency, menopause, climacteric.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, недостаточность витамина D носит пандемический характер, охватывая свыше 1 млрд жителей планеты. Между тем результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что витамин D является биорегулятором с широким диапазоном свойств. Это подчеркивает важность своевременной коррекции гиповитаминоза D и открывает широкие возможности применения данного нутриента. Кроме этого результат анализа мировой статистики указывает на общее увеличение продолжительности жизни во всех странах, что является заслугой современного здравоохранения и грамотной социальной политики [1].

С учетом высокой частоты D-гиповитаминоза у женщин в периоде ранней постменопаузы и его неблагоприятного влияния на качество жизни в целом необходимы активное обследование и выявление недостаточности или дефицита витамина D при: избыточной массе тела или ожирении, депрессивных состояниях, снижении настроения, нарушениях углеводного обмена, психоэмоциональных и нейровегетативных проявлениях климактерического синдрома [2].

Климактерии – это физиологический период, в течение которого на фоне общих возрастных изменений в организме женщины преобладают инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции [3].

Менопаузальный синдром сопровождает женщину треть жизни, это вполне естественный процесс угасания функции яичников с развитием дефицита эстрогенов [4, 5]. В условиях возрастного снижения половых гормонов в основе ряда патологических состояний и заболеваний у женщин постменопаузального периода лежит дефицит витамина D, а это предполагает повышенный риск остеопороза, сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, ожирения, инсулинорезистентности и других условно предотвратимых болезней [5, 6].

В настоящее время число женщин старше 50 лет прогрессивно увеличивается, а их растущая социальная включенность обусловит стремление к активному и здоровому долголетию [2]. Поэтому своевременное выявление и коррекция гиповитаминоза D как одно из направлений комплексного подхода к лечению климактерического синдрома призваны улучшить и сохранить многие показатели

здоровья и улучшить качество жизни в целом в данный период жизни женщины [7].

Некоторые авторы утверждают, что медикаментозная коррекция дефицита витамина D может иметь значительное влияние на течение и проявления климактерического синдрома у пациенток в постменопаузе [8].

Цель исследования – определить роль витамина D в формировании климактерического синдрома (КС) у женщин

Материалы и методы исследования

На базе медицинского центра «Инвитро» г. Каменск-Уральский и кафедры акушерства и гинекологии УГМУ проведено кросс-секционное исследование когорты пациенток постменопаузального периода, обратившихся на амбулаторный прием к гинекологу с жалобами на проявления КС. Критерии включения в исследование: возраст 50–60 лет, аменорея от одного года до 5 лет, жалобы на проявления КС, отсутствие тяжелой соматической патологии, подписанное информированное добровольное согласие. Пациенткам было предложено пройти анкетирование, составленное на основе менопаузального индекса Купперманa, сдать анализ на витамин 25(OH)D и пройти рентгеновскую денситометрию, которая проводилась с помощью аппарата Stratos (Франция) МФЦ «Рубин» г. Каменск-Уральский. Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office Exel 2016. Все количественные признаки тестировали на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение *M* (*SD*). При сравнении групп применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента, критический уровень значимости *p* принимали равным 0,05. Корреляционный анализ зависимости уровня витамина D в крови и степени тяжести КС выполнен по методу Пирсона (*rxy*).

Результаты и их обсуждение

Согласно международным рекомендациям уровень витамина D соответствует норме при значениях 25(OH)D > 30 мкг/л, показатели 20–29 мкг/л определялись как недостаточность, менее 20 мкг/л – как дефицит витамина D. В результате проведенного исследования выявлено, что из 150 женщин с клиническими проявлениями КС средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови составил 25,3 (7,5) нг/мл. При этом у 49 (33 %) обследованных содержание гидроксивитамина D соответствовало нормальным значениям, недостаток наблюдался у 53 (35 %) женщин, а у 48 (32 %) показатели соответствовали дефициту. Таким образом, у значительного контингента женщин в менопаузе выявлено снижение содержания 25(OH)D в крови. На основании этих данных, были сформированы две группы: в 1-ю (контрольная) были включены 49 пациенток с нормальным уровнем витамина D. Группу 2 (основная) составили 101 пациентка с недостаточностью и дефицитом витамина D. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту (56,5 (3,4) г.) и среднему возрасту наступления менопаузы (49,4 (1,4) г.). Согласно данным анкетирования, среднее значение индекса Купперманa в первой группе составило 18,6 (3,4), что характеризовало слабую степень проявления КС. Тогда как во второй группе обследуемых среднее значение индекса Купперманa составило 34,21 (8,15), это соответствует умеренным проявлениям КС. Основной жалобой, заставившей пациенток обратиться за помощью, были прили-

вы жара. У 33 % ($n = 16$) пациенток в 1-й группе количество приливов отмечалось от 10 до 20 раз в сутки, у остальных – до 10 раз в сутки. Во 2-й группе у 68,3 % ($n = 69$) приливы наблюдались от 10 до 20 раз в сутки, у 14,8 % ($n = 14$) – до 10 раз в сутки, у остальных 16,9 % ($n = 18$) опрошенных – более 20 раз в сутки. Также пациентки часто отмечали сердцебиение, покраснение и сухость кожи, потливость, сонливость, снижение настроения. Средний показатель и различия некоторых симптомов между группами обследуемых пациенток представлены в табл. 1.

Статистические различия в структуре симптомов климактерия обнаружены по симптомам: утомляемость, потливость, мышечно-суставные боли, судороги. В группе с дефицитом витамина D данные жалобы встречались достоверно чаще. Однако представленные различия объективно раскрывают проявления гиповитаминоза D у пациентов любого возраста. В результате анализа была установлена статистически незначимая обратная корреляционная связь среднего значения индекса Куппермана с уровнем витамина D в крови ($rxy = -0{,}342$; $p = 0{,}317$). Выявленная связь имела слабую тесноту по шкале Чеддока (рисунок).

Кроме этого, была проведена денситометрия, в результате которой оценили плотность и вероятность переломов костной ткани у женщин в двух группах (табл. 2). Согласно рекомендациям минеральная плотность кости соответствует норме при значении *T*-критерия более –1,0 SD, остеопения отмечается, когда *T*-индекс от –1,0 до –2,4 SD, значение критерия от –2,5 SD и менее означает остеопороз, а при значении –2,5 SD и ниже по крайней мере один патологических перелом соответствует тяжелому остеопорозу [9].

В группе с дефицитом витамина D наблюдается остеопения по поясничному отделу позвоночника и по шейке бедренной кости. Следовательно, можно сделать вывод, что дефицит витамина D снижает минеральную плотность костной ткани.

Таблица 1

Характеристика климактерических проявлений по индексу Куппермана у пациенток с нормальным уровнем витамина D (группа 1) и гиповитаминозом (группа 2)

Симптом	Группа 1	Группа 2	*P*
Утомляемость	0,67 (0,64)	1,66 (0,27)	0,001
Потливость	1,01 (0,44)	1,81 (0,47)	0,002
Мышечно-суставные боли	0,17 (0,28)	0,96 (0,82)	0,006
Судороги	0,33 (0,44)	0,82 (0,83)	0,007
Головные боли	0,97 (0,44)	1,03 (0,41)	0,674
Падение АД	0,30 (0,44)	0,44 (0,59)	0,353
Повышение АД	0,97 (0,45)	1,05 (0,60)	0,252
Тахикардии	0,60 (0,48)	0,68 (0,50)	0,650
Расстройство сна	0,60 (0,43)	0,70 (0,45)	0,493
Приливы	0,76 (0,46)	1,2 (0,64)	0,351
Избыточный вес	1,36 (0,46)	1,13 (0,41)	0,863
Смена настроения	0,90 (0,60)	1,03 (0,25)	0,650
Изменение либидо	0,50 (0,50)	0,44 (0,54)	0,674
Сухость кожи	0,40 (0,50)	0,59 (0,64)	0,711
Отёки на лице	0,51 (0,54)	0,50 (0,60)	0,910
Дискомфорт при половом акте	0,65 (0,53)	0,74 (0,59)	0,751

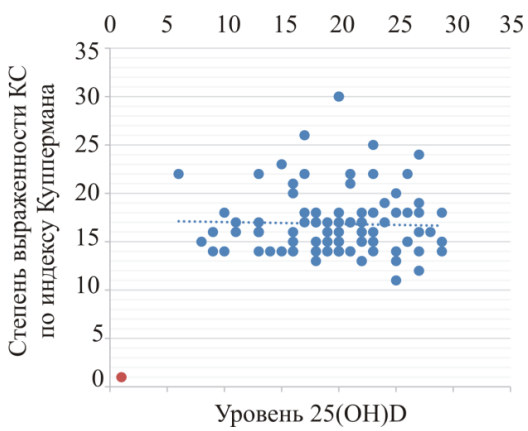


Рис. Корреляция между уровнем 25(OH)D и значениями индекса Куппермана

Таблица 2

Оценка минеральной плотности кости и вероятности переломов костной ткани у женщин в двух группах

Показатель/ группа	Группа 1 M (SD)	Группа 2 Группа 1М (SD)	*p*
$L_1 - L_4$ Минеральная плотность кости, г/см^2,	1,2 (0,15)	0,89 (0,4)	$p_1<0,001$
T-критерий	−0,5 (1,1)	−1,7 (1,51)	$p_1>0,05$
Шейка бедренной кости. Минеральная плотность кости, г/см^2,	1,1 (0,11)	0,86 (0,13)	$p_1<0,001$
T-критерий	−1,0 (0,77)	−1,8 (0,92)	$p_1>0,05$

На основании полученных данных можно предположить, что степень тяжести КС не зависит от уровня витамина D в крови, что подтверждает ведущую роль гипоэстрогении в этиопатогенезе данного состояния [5]. Однако гиповитаминоз D вносит вклад в общее состояние здоровья женщин в постменопаузальном периоде. Установленная в настоящее время многогранность функций витамина D, с одной стороны, и наличие целого ряда заболеваний, ассоциирующихся с его дефицитом в организме, – с другой, требуют целенаправленного обследования женщин в постменопаузе на содержание витамина D в плазме крови с его последующей коррекцией.

Выводы

1. Каждая третья женщина в постменопаузе имеет гиповитаминоз D.

2. Корреляционный анализ уровня витамина D и степени тяжести климактерического синдрома выявил слабую, обратную, статистически незначимую зависимость между данными показателями.

3. Гиповитаминоз D опосредованно может влиять на степень тяжести климактерического синдрома за счет широкого биологического значения для организма женщины в постменопаузе.

4. Дефицит витамина D снижает минеральную плотность костной ткани, а следовательно, повышает вероятность переломов.

Библиографический список

1. *Татарова Н.А., Айрапетян М.С.* Дефицит витамина D и железодефицитная анемия у женщин в переходном менопаузальном периоде. Клинический случай. Гинекология 2020; 22 (5): 87–90.

2. *Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Князева Т.П.* Витамин D как фактор повышения качества жизни у женщин после 50 лет (обзор литературы). Журнал гинекология 2019; 48–50.

3. *Морозова Ю.Е., Тарасова М.А.* Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. Журнал акушерства и женских болезней 2018; 67 (3): 74–82.

4. *Васильева Л.В., Татаринцева Ю.В., Гостева Е.В.* Взаимосвязь артериальной гипертензии, метаболического синдрома с дефицитом витамина D у женщин. Актуальные проблемы медицины 2020; 43 (4): 549–559.

5. *Руденко Э.В.* Современные тенденции в диагностике, профилактике и лечении дефицита витамина D. Вопросы аттестации и повышения квалификации 2020; 8: 31–36.

6. *Озолина Л.А., Савченко Т.Н., Сафонина М.С.* Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. Медицинский совет 2020; 13: 84–90.

7. *Baber R., Panay N., Fenton S.* IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2016; 4: 109–150.

8. *Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В.* Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике и лечению климактериче-

ского синдрома на фоне гиповитаминоза D. Consilium Medicum 2018; 20 (6): 22–25.

9. Клинические рекомендации. Остеопороз. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. М. 2016.

References

1. *Tatarova N.A., Ajrapetyan M.S.* Deficit vitamina D i zhelezodeficitnaya anemiya u zhenshchin v perekhodnom menopauzal'nom periode. Klinicheskij sluchaj. Ginekologiya 2020; 22 (5): 87–90 (in Russian).

2. *Pestrikova T.Yu., YUrasova E.A., Knyazeva T.P.* Vitamin D kak faktor povysheniya kachestva zhizni u zhenshchin posle 50 let (obzor literatury). *ZHurnal ginekologiya* 2019; 48–50 (in Russian).

3. *Morozova Yu.E., Tarasova M.A.* Fiziologicheskaya rol' vitamina D i znachenie ego deficita v *patogeneze klimaktericheskogo sindroma. ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej* 2018; 67 (3): 74–82 (in Russian).

4. *Vasil'eva L.V., Tatarinceva Yu.V., Gosteva E.V.* Vzaimosvyaz' arterial'noj gipertenzii, metabolicheskogo sindroma s deficitom vitamina D u zhenshchin. *Aktual'nye problemy mediciny* 2020; 43 (4): 549–559 (in Russian).

5. *Rudenko E.V.* Sovremennye tendencii v diagnostike, profilaktike i lechenii deficita vitamina D. *Voprosy attestacii i povysheniya kvalifikacii* 2020; 8: 31–36 (in Russian).

6. *Ozolina L.A., Savchenko T.N., Safonina M.S.* Znachenie vitamina D dlya zdorov'ya zhenshchin perimenopauzal'nogo perioda. *Medicinskij sovet* 2020; 13: 84–90 (in Russian).

7. *Baber R., Panay N., Fenton S.* IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2016; 4: 109–150.

8. *Pestrikova T.Yu., YAchinskaya T.V.* Klinicheskaya effektivnost' kompleksnogo podhoda k diagnostike i lecheniyu klimakterichеskogo sindroma na fone gipovitaminoza D. *Consilium Medicum* 2018; 20 (6): 22–25 (in Russian).

9. Klinicheskie rekomendacii. Osteoporoz. Moscow: Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii 2016 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 18.06.2022
Одобрена: 26.06.2022
Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Коваль, М.В. Роль витамина D в формировании климактерического синдрома / М.В. Коваль, А.А. Удачина // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 5–10. DOI: 10.17816/pmj3965-10

Please cite this article in English as: Koval M.V., Udachina A.A. Role of vitamin D in formation of climacteric syndrome. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 5-10. DOI: 10.17816/pmj3965-10

Научная статья
УДК 616.53 – 002.25
DOI: 10.17816/pmj39611-16

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *ACNE TARDA* У ЖЕНЩИН ПЕРМСКОГО КРАЯ

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

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF *ACNE TARDA* IN WOMEN OF PERM KRAI

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

Цель. Оценить клинико-лабораторные изменения у пациенток с *acne tarda*. Акне – распространенное хроническое воспалительное заболевание, развивающееся на себорейных участках кожного покрова в виде комедонов, фолликулярных папул и пустул, а также узлов. Акне в основном формируется в пубертате, но может наблюдаться и в более старшем возрасте, причем позднее акне (*acne tarda*), как правило, встречаются у женщин. В 25 лет 45 % женщин страдает акне, в 31–40 лет акне наблюдается у 26 % женщин, предменструальное акне периодически возникает у 78 % женщин разного возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 62 женщины в возрасте 30–45 лет, которые сформировали две группы: в I группу вошли 30 пациенток с *acne tarda*, II группу составили 32 женщины без акне *acne tarda*. Исследование включало в себя изучение жалоб и анамнеза болезни и жизни, оценку общего и дерматологического статуса, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с показателями липидного спектра, углеводного обмена, печеночных ферментов, гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ) и половых гормонов. Для анализа полученных данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики, при расчетах использовалась стандартная ошибка (m), уровень статистической значимости был отмечен при $p < 0{,}05$.

Результаты. Большинство пациенток с *acne tarda* в анамнезе имели пубертатное акне и акне у родственников. У них достоверно чаще определялись изменения липидного обмена, прежде всего повыше-

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Седова Т.Г., Кузнецов И.Д., 2022
тел. 8 902 830 20 92
e-mail: margo110875@yandex.ru
[Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии; Коберник М.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Седова Т.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Кузнецов И.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии].

© Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Sedova T.G., Kuznetsov I.D., 2022
tel. +7 902 830 20 92
e-mail: margo110875@yandex.ru
[Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology; Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology; Sedova T.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology; Kuznetsov I.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology].

ние уровня лептина (46,7 ± 9,1 %) ($p < 0,05$), а также гиперлипидемия и увеличение индекса атерогенности. Также значительно чаще у пациенток с *acne tarda* наблюдались патологии яичников, преимущественно в виде функциональных кист (53,3 ± 9,1 %) ($p < 0,05$), и повышение уровня прогестерона (80,0 ± 7,3 %) ($p < 0,05$). По остальным половым гормонам и гормонам гипофиза, показателям углеводного обмена и функции гепатобилиарной системы существенных различий у пациенток с *acne tarda* и без него выявлено не было.

Выводы. *Acne tarda* развивается в основном у женщин с пубертатным акне в анамнезе и с отягощенной наследственностью по акне. Заболевание сопровождается изменением метаболизма липидов, особенно повышением уровня лептина в крови, и протекает на фоне нарушения гормонального гомеостаза в виде гиперпрогестеронемии с формированием функциональных кист яичников.

Ключевые слова. *Acne tarda*, нарушение липидного обмена, гиперпрогестеронемия, функциональные кисты яичников.

Objective. To evaluate clinical and laboratory changes in patients with *acne tarda*. Acne is a common chronic inflammatory disease that develops on the seborrheic areas of the skin in the form of comedones, follicular papules and pustules, as well as nodes. Acne is mainly formed at puberty, but can also be observed at an older age, later acne (*acne tarda*), as a rule, occurs in women. At the age of 25, 45 % of women suffer from acne, at the age of 31–40 acne, is observed in 26 % of women, premenstrual acne periodically occurs in 78 % of women of different ages.

Materials and methods. The study involved 62 women aged 30–45 years, who formed two groups: group I included 30 patients with *acne tarda*, group II consisted of 32 women without acne *acne tarda*. The study included the investigation of complaints and anamnesis of disease and life, assessment of general and dermatological status, general blood and urine tests, biochemical blood analysis with indicators of lipid spectrum, carbohydrate metabolism, liver enzymes, pituitary hormones (LH, FSH, prolactin, TSH) and sex hormones. The methods of parametric and nonparametric statistics were used to analyze the data obtained, standard error (m) was used in the calculations, the level of statistical significance was noted at $p < 0.05$.

Results. Most of the patients with *acne tarda* had a history of pubertal acne and acne in relatives. Among them changes in lipid metabolism were detected significantly more often, primarily an increase in the level of leptin (46.7 ± 9.1 %) ($p < 0.05$), as well as hyperlipidemia and elevated atherogenicity index. Ovarian pathology was also significantly more often observed in patients with *acne tarda*, mainly in the form of functional cysts (53.3 ± 9.1 %) ($p < 0.05$), and an increase in progesterone levels (80.0 ± 7.3 %) ($p < 0.05$). There were no significant differences in other sex hormones and pituitary hormones, indicators of carbohydrate metabolism and the function of hepatobiliary system in patients with *acne tarda* and without it.

Conclusions. *Acne tarda* develops mainly in women with a pubertal acne in anamnesis and a burdened heredity of acne. The disease is accompanied by a change in lipid metabolism, especially an increase in the blood leptin level, and proceeds against the background of hormonal homeostasis disorders in the form of hyperprogesteronemia with the formation of functional ovarian cysts.

Keywords. *Acne tarda*, lipid metabolism disorder, hyperprogesteronemia, functional ovarian cysts.

Введение

Акне – распространенное хроническое воспалительное заболевание, развивающееся на себорейных участках кожного покрова в виде комедонов, фолликулярных папул и пустул, а также узлов. Акне в основном формируется в пубертате, но может наблюдаться и в более старшем возрасте, причем позднее акне (*acne tarda*), как правило, встречаются у женщин [1]. Иногда пациентки отмечают две вспышки акне: первую в возрасте 12–16 лет, вторую через 10 лет после первой. В 25 лет акне определяется у 45 % женщин, в 31–40 лет – у 26 %, при этом преимущественно поражается нижняя треть лица; предменструальное акне периодически возникает у 78 % женщин разного возраста [2]. *Acne tarda* отличается упорным течением и сложно поддается терапии, что неизбежно отражается на качестве жизни

пациенток [3]. Заболевание имеет мультифакторный патогенез, в котором принимают участие метаболические изменения, угнетение местных механизмов антибактериальной защиты и особенно дисбаланс половых гормонов, иногда сопровождающийся ановуляцией, бесплодием и гирсутизмом [4, 5]. Это приводит к формированию хронического воспалительного процесса, развитию фолликулярного гиперкератоза, нарушению образования кожного сала [6, 7].

Цель исследования – проанализировать клинико-лабораторные изменения у пациенток с *acne tarda.*

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе стационара краевого кожно-венерологического диспансера Пермского края и медицинского центра «А2МЕД». В нем приняли участие 62 женщины в возрасте 30–45 лет, которые соответственно поставленной цели были разделены на две группы: I группу сформировали 30 пациенток с *acne tarda*, II группу составили 32 женщины без *acne tarda*. Группы были сопоставимы по социальному статусу; все женщины проживали в Пермском крае и предоставили добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие беременности и лактации, онкологические заболевания, тяжелая эндокринная патология, сердечно-сосудистые заболевания, почечная и печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания и реконвалесценция после перенесенных инфекций, психическая патология, курение.

Исследование состояло из изучения жалоб и анамнеза жизни и болезни, оценки общего статуса организма и состояния кожных покровов, а также лабораторных методов: общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови с показателями липидного спектра, углеводного обмена, печеночных ферментов, гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ) и половых гормонов.

Для оценки полученных данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows (Stat Inc., USA). При расчетах использовалась удвоенная ошибка репрезентативности ($2m$), уровень статистической значимости различий был отмечен при $p < 0{,}05$. Для оценки достоверности различий применялся метод расчета хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение

Большинство пациенток I группы ($80{,}0 \pm 7{,}3$ %) отметили, что впервые акне возникло в пубертате, после пубертата постепенно прошло, а в более старшем возрасте появилось вновь; при этом у многих ($76{,}7 \pm 7{,}7$ %) акне наблюдалось у родственников.

У пациенток с *acne tarda* достоверно чаще определялись изменения липидного обмена, прежде всего повышение уровня лептина, а также гиперлипидемия и увеличение индекса атерогенности (табл. 1). По особенностям углеводного обмена существенной разницы между I и II группой выявлено не было.

В обеих группах были обнаружены незначительные изменения уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина, без существенных различий между изучаемыми группами (табл. 2).

Гинекологические заболевания: миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, воспалительные заболевания органов малого таза, патология молочных желез – в обеих группах встреча-

лись одинаково часто. По наличию патологии яичников (в основном функциональные кисты) было выявлено достоверное различие – у пациенток с *acne tarda* они наблюдались значительно чаще (53,3 ± 9,1 %) ($p < 0,05$) (табл. 3).

Исследование гормонального гомеостаза показало, что у большинства пациенток с *acne tarda* (80,0 ± 7,3 %) ($p < 0,05$) определялось повышение уровня прогестерона. По остальным показателям половых гормонов и гормонов гипофиза существенной разницы между группами не было обнаружено (табл. 4).

Таблица 1

Особенности липидного и углеводного обмена у пациенток с *acne tarda* и без него, % ± 2*m*

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 32$	p
Гиперлипидемия	36,7 ± 8,8	9,4 ± 5,2	0,010
Повышение индекса атерогенности	33,3 ± 8,6	6,3 ± 4,3	0,007
Повышение уровня гомоцистеина	16,7 ± 6,8	6,3 ± 4,3	0,195
Повышение уровня лептина	46,7 ± 9,1	6,3 ± 4,3	0,002
Повышение уровня гликированного гемоглобина	6,7 ± 4,6	3,1 ± 3,0	0,516
Гипергликемия	3,3 ± 3,2	3,1 ± 3,0	0,944

Таблица 2

Оценка показателей гепатобилиарной системы у женщин 30–45 лет с *acne tarda* и без него, % ± 2*m*

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 32$	p
Повышение АСТ	6,7 ± 4,6	6,3 ± 4,3	0,947
Повышение АЛТ	10,0 ± 5,5	3,1 ± 3,0	0,271
Повышение уровня общего билирубина	10,0 ± 5,5	9,4 ± 5,2	0,934
Повышение уровня щелочной фосфатазы	16,7 ± 6,8	12,5 ± 5,8	0,642

Таблица 3

Распределение гинекологических заболеваний у пациенток с *acne tarda* и без него, % ± 2*m*

Патология	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 32$	p
ВЗОМТ	56,6 ± 9,0	53,1 ± 8,8	0,599
Миома матки	20,0 ± 7,3	18,8 ± 6,9	0,900
Эндометриоз	13,4 ± 6,2	12,5 ± 5,8	0,922
Гиперпластические процессы эндометрия	3,3 ± 3,2	3,1 ± 3,0	0,944
Патология яичников	53,3 ± 9,1	18,8 ± 6,9	0,004
Заболевания молочных желез	16,7 ± 6,8	15,6 ± 6,4	0,911

Таблица 4

Характеристика изменений гормонального гомеостаза у с *acne tarda* и без него, % ± 2*m*

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 32$	p
Гиперандрогенемия	20,0 ± 7,3	9,4 ± 5,2	0,235
Гиперпрогестеронемия	80,0 ± 7,3	12,5 ± 5,8	0,001
Снижение уровня эстрогенов в крови	13,4 ± 6,2	9,4 ± 5,2	0,623
Гиперпролактинемия	20,0 ± 7,3	6,3 ± 4,3	0,107
Повышение уровня ФСГ в крови	3,3 ± 3,2	3,1 ± 3,0	0,944
Повышение уровня ЛГ в крови	10,0 ± 5,5	3,1 ± 3,0	0,271
Повышение уровня ТТГ в крови	3,3 ± 3,2	3,1 ± 3,0	0,944

Acne tarda преимущественно развивается у женщин, имевших акне в пубертате, и с наследственной предрасположенностью к акне. Большое значение имеет изменение гормонального гомеостаза в виде повышения уровня прогестерона, что может сопровождаться образованием функциональных кист яичников. При этом возникает перифе-

рическая гормональная дисфункция на уровне себоцитов и кератиноцитов [8], которая приводит к нарушению работы сальных желез. Гиперлипидемия, наблюдаемая при *acne tarda*, может оказывать влияние на изменение биохимических свойств и состава кожного сала, что способствует формированию воспалительного процесса. Патогенетические особенности предопределяют характер течения *acne tarda* и его клиническую картину, которая отличается от проявлений акне, развивающегося в пубертате. При *acne tarda* патологический процесс локализуется в нижней трети лица, на линии подбородка и в области шеи, представлен в основном воспалительными элементами в виде фолликулярных папул; при этом комедоны и пустулы могут отсутствовать. В большинстве случаев *acne tarda* существует длительно, в легкой или средней степени тяжести [9].

Выводы

1. *Acne tarda* преимущественно возникает у женщин с пубертатным акне в анамнезе и с отягощенной наследственностью по акне.

2. *Acne tarda* сопровождается нарушением метаболизма липидов, в основном повышением уровня лептина в крови.

3. *Acne tarda* протекает на фоне изменения гормонального гомеостаза в виде гиперпрогестеронемии с формированием функциональных кист яичников.

Библиографический список

1. *Collier Ch., Harper J., Cantrell W.* The prevalence of acne in adults 20 years and older. J. Am. Acad. Dermatol. 2008; 58: 56–59.

2. *Preneau S., Dreno B.* Female acne – a different subtype of teenager acne? J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012; 26 (3): 277–282.

3. *Dreno B., Layton A., Zouboulis C.C., López-Estebaranz J.L., Zalewska-Janowska A.* Adult female acne: a new paradigm. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013; 27 (9): 1063–1070.

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

5. *Dreno B.* What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2017; 31 (5): 8–12.

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

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

8. *Choi C., Choi J., Park K., Youn S.* Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2013; 27 (3): 301–306.

9. *Самцов А.В., Аравийская Е.Р.* Акне и розацеа. М.: Фармтек 2021; 400.

References

1. *Collier Ch., Harper J., Cantrell W.* The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58: 56–59.

2. *Preneau S., Dreno B.* Female acne – a different subtype of teenager acne? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26 (3): 277–282.

3. *Dreno B., Layton A., Zouboulis C.C., López-Estebaranz J.L., Zalewska-Janowska A.* Adult female acne: a new paradigm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27 (9): 1063–1070.

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

5. *Dreno B.* What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2017; 31 (5): 8–12.

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

7. *V.V. Ryabova, Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Evseeva A.L.* Distribution of class I HLA antigens in patients with moderate and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology* 2017; 3: 75–78 (in Russian).

8. *Choi C., Choi J., Park K., Youn S.* Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27 (3): 301–306.

9. Samtsov A.V., Aravijskaya E.R. Acne and rosacea. Moscow: Farmtek 2021; 400 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 10.03.2022
Одобрена: 20.07.2022
Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинико-лабораторная характеристика *acne tarda* у женщин Пермского края / В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, Т.Г. Седова, И.Д. Кузнецов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 11–16. DOI: 10.17816/pmj39611-16

Please cite this article in English as: Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Sedova T.G., Kuznetsov I.D. Clinical and laboratory characteristics of *acne tarda* in women of Perm Krai. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 11-16. DOI: 10.17816/pmj39611-16

Научная статья
УДК 616.12 – 008.331.1 – 06: 616.33/.342–002.44] – 02: 613.62: 656.22] – 037: 575.21
DOI: 10.17816/pmj39617-27

ПРОГНОЗ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕНОТИПА КОМОРБИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

Н.Н. Малютина[1], Н.Д. Юй[1,2], С.В. Лузина[2], Д.М. Ватолин[1], Д.Ю. Соснин[1]*

[1]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[2]Клиническая больница «РЖД – Медицина», г. Пермь, Россия

PROGNOSIS OF FORMING PHENOTYPE OF COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF GASTRODUODENAL ZONE IN RAILWAY TRANSPORT WORKERS

N.N. Malyutina[1], N.D. Yuy[1,2], S.V. Luzina[2], D.M. Vatolin[1], D.Yu. Sosnin[1]*

[1]E.A. Vagner Perm State Medical University,
[2]Clinical Hospital "RZhD – Meditsina", Perm, Russian Federation

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности формирования сочетания артериальной гипертонии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны и разработать методику прогнозирования вероятности развития данного фенотипа. Артериальная гипертония и забо-

© Малютина Н.Н., Юй Н.Д., Лузина С.В., Ватолин Д.М., Соснин Д.Ю., 2022
тел. +7 342 230 22 37
e-mail: sosnin_dm@mail.ru
[Малютина Н.Н. – заведующая кафедрой факультетской терапии № 2, профессиональных заболеваний и клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук, профессор, Author ID: 598941, SPIN РИНЦ: 9767-7035, Scopus ID: 5581639500, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3475-2505; Юй Н.Д. – доцент кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных заболеваний и клинической лабораторной диагностики, кандидат медицинских наук; Лузина С.В. – главный врач, кандидат медицинских наук, Author ID: 1053058, SPIN РИНЦ: 7400-5306; Ватолин Д.М. – аспирант кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных заболеваний и клинической лабораторной диагностики, Author ID 1063040, SPIN РИНЦ: 9506-9216; Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных заболеваний и клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук, доцент, Author ID 441364, SPIN РИНЦ: 4204-6796, Scopus ID: 36020670100, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1232-8826].

© Malyutina N.N., Yuy N.D., Luzina S.V., Vatolin D.M., Sosnin D.Yu., 2022
tel. +7 342 230 22 37
e-mail: sosnin_dm@mail.ru
[Malyutina N.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Diseases and Clinical Laboratory Diagnostics, Author ID: 598941, SPIN РИНЦ: 9767-7035, Scopus ID: 5581639500, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3475-2505; Yuy N.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Diseases and Clinical Laboratory Diagnostics; Luzina S.V. – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, Author ID: 1053058, SPIN РИНЦ: 7400-5306; Vatolin D.M. – postgraduate student, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Diseases and Clinical Laboratory Diagnostics, Author ID 1063040, SPIN РИНЦ: 9506-9216; Sosnin D.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Diseases and Clinical Laboratory Diagnostics, Author ID 441364, SPIN РИНЦ: 4204-6796, Scopus ID: 36020670100, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1232-8826].

левания желудочно-кишечного тракта относятся к числу распространенных заболеваний, которые часто наблюдаются у одних и тех же пациентов.

Материалы и методы. Обследованы сотрудники (n = 127, мужчины) локомотивных бригад ст. Пермь-II Свердловского отделения ОАО «РЖД» со стажем работы более 10 лет. Методы обследования включали анализ данных анамнеза, физикальных, лабораторно-инструментальных обследований пациентов. Лабораторные исследования включали анализ результатов общего анализа крови, сывороточной концентрации традиционных биохимических показателей (глюкозы и холестерина), а также концентрации индивидуальных белков: эндотелина-1, моноцитарного хемотаксического протеина-1 и С-реактивного белка.

Результаты. Установлена диагностическая ценность определения ряда показателей для прогнозирования развития артериальной гипертензии у пациентов с эрозивно-язвенными проявлениями желудочно-кишечного тракта. Наибольшую значимость для диагностики коморбидности продемонстрировали уровень эндотелина-1, глюкозы и холестерина, а также содержание лейкоцитов и тромбоцитов крови. Полученные данные позволили разработать математическую формулу для расчёта риска развития артериальной гипертонии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной системы.

Выводы. У работников локомотивных бригад повышен риск формирования коморбидной патологии – артериальной гипертонии на фоне эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, что сопровождается изменением ряда лабораторных показателей, которые могут быть использованы для прогнозирования риск развития коморбидной патологии.

Ключевые слова. Коморбидная патология, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Objective. To study the clinical and laboratory features of the formation of a combination of arterial hypertension in patients with erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and to develop a method for predicting the probability of developing this phenotype. Arterial hypertension and diseases of the gastrointestinal tract are among the common diseases, which are often observed in the same patients.

Materials and methods. Employees (n = 127, males only) of locomotive crews, who work for more than 10 years at Perm-II Railway Station of Sverdlovsk Branch of OJSC Russian Railways, were examined. The methods of examination included the analysis of anamnesis data, physical, laboratory and instrumental examinations of patients. Laboratory studies included the analysis of the results of a general blood test, the serum concentration of common biochemical parameters (glucose and cholesterol), as well as the concentration of individual proteins: endothelin-1, monocyte chemotactic protein-1 and C-reactive protein.

Results. The diagnostic value of determining a number of indicators for predicting the development of arterial hypertension in patients with erosive and ulcerative manifestations of the gastrointestinal tract was established. The greatest significance for the diagnosis of comorbidity was demonstrated by the level of endothelin-1, glucose and cholesterol as well as the content of white blood cells and platelets. The data obtained made it possible to develop a mathematical formula for calculating the risk of arterial hypertension in patients with erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal system.

Conclusions. Employees of locomotive crews have an increased risk for comorbid pathology formation – arterial hypertension against the background of erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone, which is accompanied by a change in a number of laboratory parameters that can be used to predict the risk of developing comorbid pathology.

Keywords. Comorbid pathology, arterial hypertension, erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal zone.

Введение

Важнейший особенностью современного течения заболеваний является то, что у одного и того же у одного пациента, как правило, наблюдается несколько патологий [1–3]. По мнению большинства врачей, более чем у половины всех пациентов наблюдается сочетание нескольких патологических процессов, а у пациентов в возрасте от 45 до 65 лет случаи сочетания нескольких заболеваний наблюдаются чаще, чем в 90 % случаев [4, 5]. Сочетание нескольких заболеваний оказывает существенное негативное влияние

на состояние здоровья работоспособного населения, в то же время производственные факторы могут быть пусковыми факторами (триггерами) развития коморбидности [5, 6]. Данное обстоятельство обусловливает, кроме медицинской, еще и большую социальную значимость сочетания нескольких заболеваний.

Для характеристики сочетания нескольких заболеваний у одного пациента в литературе используется ряд терминов: полиморбидность, мультиморбидность и коморбидность [1, 2, 7, 8]. Часто они смешиваются и используются как синонимы, что, по нашему мнению, не только неуместно, но и является ошибкой. Под полиморбидностью (мультиморбидностью) правильнее понимать сочетание нескольких заболеваний, патогенетически не связанных между собой и не имеющих общих этиологических факторов или патогенетических механизмов. В противоположность полиморбидности термин «коморбидность» следует употреблять для характеристики заболеваний, имеющих общие этиологические и патогенетические факторы развития [9].

Наиболее распространенным заболеванием на сегодняшний день являются болезни сердечно-сосудистой системы и в первую очередь артериальная гипертония (АГ) и ее наиболее частое проявление – гипертоническая болезнь [4, 7, 10, 11]. Еще одной группой заболеваний, распространенность которых увеличивается повсеместно, являются поражения органов желудочно-кишечного тракта, в частности эрозивно-язвенные поражения органов гастродуоденальной зоны (эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и / или двенадцатиперстной кишки, дуоденит и др.) [12, 13].

В литературе приводятся упоминания о частом развитии артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (ЭЯБ ГДЗ), что может расцениваться как коморбидная патология [9, 14, 15]. Данное предположение является достаточно обоснованным, особенно учитывая общность ряда патогенетических механизмов, вовлеченных в развитие данных заболеваний. Следует учитывать, что данные заболевания характеризуются полиэтиологичностью, в их развитии важную роль играют как наследственные факторы, так и факторы внешней среды. Особое значение при этом отводится психоэмоциональному возбуждению, хроническому стрессу, что часто может быть обусловлено различными особенностями условий труда [16, 17]. Все эти условия присутствуют в виде разнообразных производственных факторов у работников железнодорожного транспорта [18, 19, 20].

Лабораторные методы обследования пациентов дают более 50 % всей объективной информации о состоянии пациентов, именно на их основе разрабатываются различные новые методы оценки состояния пациентов [21, 22]

Ранее нами было предложено прогнозирование развития ЭЯП ГДЗ у пациентов с артериальной гипертонией с помощью специального алгоритма, основанного на лабораторном анализе крови [23, 24]. Учитывая, что достаточно большое количество современных исследований в медицине посвящено анализу различных показателей, обусловливающих предрасположенность к формированию коморбидных состояний, и наш предшествующий опыт, представляется целесообразным оценить возможность прогнозирования развития артериальной гипертонии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны с помощью лабораторного анализа крови.

Цель исследования – изучить клинико-лабораторные особенности формирования АГ у пациентов с ЭЯП ГДЗ и разработать метод прогнозирования развития данного фенотипа коморбидности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы водители локомотивных бригад ст. Пермь-II Свердловского отделения ОАО «РЖД». Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями включения в исследование послужило наличие АГ и ЭЯП ГДЗ. При первичном анализе медицинской документации работников локомотивного депо ($n = 2775$) были отобраны 1147 пациентов с верифицированными диагнозами АГ и различными проявлениями ЭЯП ГДЗ. На втором этапе в соответствии с критериям включения были сформированы четыре группы пациентов. Первая группа состояла из 51 пациента с изолированным течением АГ, вторую группу сформировали 26 пациентов с изолированными ЭЯП ГДЗ, третью группу составили 25 работников с коморбидной патологией АГ и ЭЯП ГДЗ. В четвертую группу (контроль) вошли 24 работника локомотивных бригад без признаков АГ или ЭЯП ГДЗ, которые условно были приняты за здоровых лиц.

Критериями включения служили: продолжительность работы в должности машиниста или помощника машиниста 10 лет и более; отсутствие острых или обострения хронических заболеваний эндокринной системы и почек; согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения (не включения) служили: продолжительность работы в должности машиниста или помощника машиниста менее 10 лет; наличие острых или обострения хронических заболеваний эндокринной системы и почек; отказ от участия в исследовании.

Обследование включало сбор анамнеза, проведение физико-инструментального обследования, а также результаты лабораторного исследования крови.

Забор крови выполнялся утром натощак (после 12-часового голодания) путем венепункции кубитальной вены с использованием систем для вакуумного забора крови с активатором свертывания крови (оксидом кремния) Greiner VACUETTE® (Greiner Bio-one, Graz, Austria).

Лабораторные исследования выполняли так же, как было обосновано в ранее описанных работах [23, 24]. Сыворотку крови получали путем центрифугирования забранных образцов при 3000 об./мин (2000 g) на центрифуге не позднее чем через 60 мин после забора крови. Лабораторные исследования общего анализа крови выполняли на 3-diff-гематологическом анализаторе V-Counter (West-Medica, Австрия). В сыворотке крови определяли традиционные биохимические показатели на полуавтоматическом биохимическом фотометре StatFax 3300 (Awareness Technology, США) с использованием реактивов АО «Вектор – Бест»: уровень глюкозы; активность трансаминаз (аланиновой и аспарагиной аминотрансфераз) и показателей липидного спектра. Дополнительно методом твердофазного иммуноферментного анализа исследовали концентрацию ряда индивидуальных белков: содержание моноцитарного хемотаксического протеина (МСР-1) и и С-реактивного белка (hs-СРБ) определяли с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест», эндотелина-1 (ЭТ-1) – с помощью тест-системы фирмы Biosource, EuropaS. E., оптическую плотность образцов регистрировали на вертикальном фотометре Stat-Fax 2100 (Awareness Technology, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использовани-

ем встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO., и авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015 [25–27]. Для анализа количественных признаков (при условии нормального распределения исходных данных) применялись средняя арифметическая (*M*) и ее стандартная ошибка. Оценка зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилась с помощью коэффициента корреляции *r*. Значения корреляция считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки диагностической эффективности различных методов исследования применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). По результатам этого анализа строились диагностические модели в виде уравнения множественной регрессии.

Результаты и их обсуждение

Анализ распространения изучаемых заболеваний показал, что коэффициент вероятности развития АГ у работников локомотивных бригад составил 0,156. Величина вероятности развития ЭЯП ГДЗ у этих же пациентов составила 0,104. Следует указать, что при условии случайного сочетания этих заболеваний в общей популяции коэффициент вероятности составил бы 0,016, при этом вероятности развития коморбидной патологии составила 0,110. Этот факт убедительно свидетельствует о неслучайности такого сочетания в группе обследованных и подтверждает наличие патогенного влияния комплекса производственных факторов на развитие коморбидности.

Следует отметить особенность клинического течения коморбидной патологии, проявившуюся в отсутствии болевого абдоминального синдрома и признаков гиперацидного состояния, а также скрытое течение АГ. В связи с этим вызывает определенные затруднения определение сроков развития АГ на фоне морфологических изменений слизистой при ЭЯП ГДЗ.

В группе коморбидных заболеваний при одновременном развитии как ЭЯП ГДЗ, так и АГ выявлен более высокий уровень лейкоцитов и изученных показателей эндотелиальной дисфункции по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Особого внимания заслуживает достоверное ($t = 2,123$; $p = 0,039$) уменьшение количества тромбоцитов при коморбидном развитии АГ и ЭЯП ГДЗ по сравнению с изолированным течением АГ у обследованных пациентов.

Концентрация исследованных показателей воспалительной реакции при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ, а именно уровень лейкоцитов, концентрация МСР-1, были выше в сравнении с соответствующими показателями как у здоровых водителей локомотивов, так и у пациентов с изолированным течением как АГ, так и ЭЯП ГДЗ. Это позволяет сформулировать предположение о возможном значительном вкладе в патогенез АГ и ЭЯП ГДЗ их коморбидного течения, а именно воспалительного повреждения эндотелия стенки артерий резистивного (мышечно-эластического типа) и преимущественно мышечного типа, в том числе с вовлечением в патологический процесс дистальных сосудов артериолярного русла.

Эти данные подтверждают и результаты других более ранних работ [28, 29].

Как следует из полученных данных, при коморбидном течении ЭЯП ГДЗ и АГ имеется различная степень зависимости между сывороточной концентрацией показателей, отражающих развитие повреждения сосудистой стенки (ЭТ-1, hs-СРБ, МСР-1), с одной стороны, и традиционными показателями общего анализа крови (концентрацией гемоглобина, количеством форменных элементов: эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и СОЭ) – с другой (табл. 2).

Таблица 1

Сравнение параметров, характеризующих группы работников железнодорожного транспорта с ЭЯП ГДЗ и АГ, $M \pm 2m$

Параметр	АГ, $n = 51$	ЭЯП, $n = 26$	АГ+ ЭЯП, $n = 25$
Возраст, лет	49,5 ±1,6	46,9 ± 4,3	50,8 ± 1,7
Стаж работы, лет	21,9 ± 2,4	19,1 ± 4,2	21,2 ± 2,5
Количество эритроцитов, 10^{12}/л	4,7 ± 0,25*#	4,8 ±0,2	5,0±0,2
Концентрация гемоглобина, г/л	142,6 ±2,0*	143,8 ± 4,8	147,7 ± 2,7
Количество тромбоцитов, 10^9/л	210,5 ± 11,2*#	206,7 ± 35,9	177,0± 20,2
Количество лейкоцитов, 10^9/л	6,6 ± 0,6	6,7 ± 0,6*#	7,8 ±0,6*
СОЭ, мм/ч	9,4 ± 2,7	8,4 ± 3,7	7,8 ±0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,2	4,2 ± 0,9	4,8 ± 0,48
Концентрация холестерина, ммоль/л	5,3 ± 0,4*	3,8 ± 1,0	4,8 ± 0,6
Содержание мноцитарного хемотаксического протеина-1 (МСР-1), пг/мл	178,3 ±37,7#	240,8 ±85,6	261,3 ±70,2*
Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), фмоль/мл	0,72±0,18#	0,58±0,10	1,33±0,26*
С-реактивный белок (hs-СРБ), мкг/мл	6,28 ± 1,00	6,93 ± 1,54	7,04 ± 1,00*

Примечание: * отличия от группы здоровых ($p < 0,05$); # отличия от группы АГ + ЭЯП ГДЗ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Корреляция сывороточных белков с показателями общего анализа крови у пациентов с коморбидным фенотипом по артериальной гипертензии и эрозивно-язвенным поражениям органов брюшной полости

Маркер	Все пациенты с коморбидным фенотипом (АГ и ЭЯП ГДЗ)		
	hs-СРБ	ЭТ-1	МСР-1
Количество эритроцитов	–0,61	–0,40	–0,30
Концентрация гемоглобина	–0,59	–0,41	–0,48
Количество тромбоцитов	+0,56	+0,59	+0,65
Количество лейкоциты	+0,43	+0,56	+0,33
СОЭ	+0,66	+0,69	+0,48

Наибольшая значимость выявлена для концентрации МСР-1. Его величина продемонстрировала корреляцию с уровнем лейкоцитов ($r = +0,44$; $p = 0,034$), что может отражать неспецифическую воспалительную реакции, в том числе с вовлечением в патологический процесс эндотелия. Это может быть обусловлено увеличением синтеза и продукции МСР-1, индицирующимся под действием IL-1β, α-ФНО, γ-ИНФ, IL-6, IL-4 [24, 25]. Учитывая, что МРС-1 является моноцит-специфическим хемоаттрактантом и продуцируется активированными макрофагами в ответ на широкий спектр провоспалительных цитокинов, можно полагать, что его увеличение вместе с повышением уровня других воспалительных маркеров (количество лейкоцитов, CRP) играет значимую роль в коморбидном генезе АГ + ЭЯП ГДЗ у работников железнодорожного транспорта. Интересная взаимозависимость установлена между концентрацией МСР и количеством тромбоцитов ($r = –0,85$). Отрицательный характер данной связи может свидетельствовать, что прогрессирование повреждения сосудистой стенки может сопровождаться развитием относительной тромбоцитопении.

Наиболее информативным в силу своей чувствительности и специфичности ранним маркером системного эндотелиального воспаления является ЭТ-1. Его концентрация в группе коморбидной патологии превысила референсные значения в 3,69 раза; в сравнении с изолированным течением АГ увеличение ЭТ-1 составило в 1,85 раза, а при изолированном ЭЯП ГДЗ – в 2,29 раза.

Таким образом, концентрация ЭТ-1 в наибольшей степени повышается при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ, что, очевидно, отражает его свойство как мощнейшего вазоконстриктора, так и маркера системного воспаления. В наименьшей степени показатели этого медиатора вазоконстрикции и воспаления реагируют при изолированном течении ЭЯП ГДЗ (см. табл. 1). Уровень высокочувствительного hs-СРБ при коморбидном течении в исследованной выборке превышает соответствующие значения у здоровых лиц, но при этом достоверно не отличается от таковых в группе с изолированным течением изученных заболеваний.

На основании выявленных мультимодальных корреляций между показателями белков, выработка которых увеличивается при дисфункции эндотелия, компонентами липидного спектра крови нами установлены взаимосвязи, которые обозначены как дисциркуляторно-воспалительный модуль, характерный для сочетанного формирования данной патологии (коморбидного фенотипа). При анализе факторов, прогнозирующих переход изолированного течения заболеваний желудочно-кишечного тракта в коморбидный фенотип, сочетающий артериальную гипертензию и эрозивно-язвенное поражение органов гастродуоденальной зоны, была разработана мультифакторная модель, включающая в себя ряд показателей. У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны увеличение эндотелина-1 > 0,8 ммоль/мл в сочетании с увеличением тромбоцитов > $169 \cdot 10^9$/л, лейкоцитов > $7{,}8 \cdot 10^9$/л, глюкозы > 4,7 ммоль/л, холестерина > 3,8 ммоль/л сопряжено с риском коморбидного развития артериальной гипертонии (рисунок).

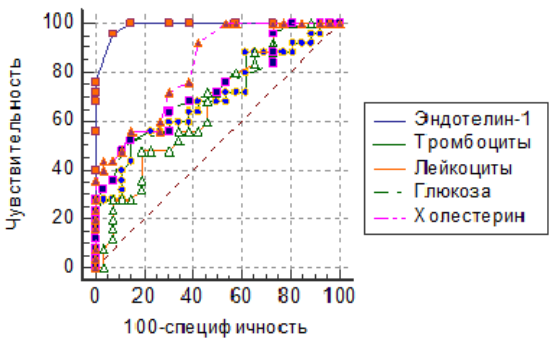


Рис. ROC-кривые для наиболее значимых факторов у больных ЭЯП ГДЗ при формировании коморбидного состояния с АГ

Уравнение множественной регрессии, описывающее формирование коморбидного состояния, имеет следующий вид:

$$Y = -1{,}523 + 0{,}703 \cdot X_1 - 0{,}001 \cdot X_2 + 0{,}041 \cdot X_3 + 0{,}134 \cdot X_4 + 0{,}142 \cdot X_5$$

где Y – прогнозируемое значение развития артериальной гипертензии у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны у пациентов («0» – нет, «1» – есть), X_1 – концентрация эндотелин-1 сыворотки крови (фмоль/мл), X_2 – количество тромбоцитов крови (10^9/л), X_3 – количество лейкоцитов крови (10^9/л), X_4 – концентрация глюкозы сыворотки крови (ммоль/л), X_5 – концентрация холестерина сыворотки крови (ммоль/л).

Предложенная модель характеризуется высокими показателями прогнозирования развития коморбидной патологии: коэффициент множественной корреляции $R = 0{,}899$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет 80,9 %, (статистически значима по критерию Фишера $F = 44{,}271$;

$p < 0{,}001$), и хорошими операционными характеристиками методики: диагностическая чувствительность – 93,3 %; диагностическая эффективность близка к 100 %.

Выводы

1. В процессе исследования установлено, что развитие сочетанной патологии – АГ и ЭЯП ГДЗ у работников локомотивных бригад характеризуется общностью некоторых факторов патогенеза, среди которых важную роль играют состояние хронического стресса, активация неспецифического воспаления и формирование эндотелиальной дисфункции, что позволяет рассматривать сочетание этих заболеваний как коморбидную патологию.

2. Полученные результаты свидетельствуют, что при коморбидном течении ЭЯП ГДЗ и ЯГ на фоне длительной экспозиции вредных факторов внешней среды, к числу которых относятся и факторы трудового процесса, развивается системное воспаление, своеобразная системная воспалительная эндотелиопатия, сопровождающаяся нарушением функций сосудистого эндотелия.

3. Высокоинформативными маркерами этого процесса являются повышение маркеров эндотелиальной дисфункции, преимущественно уровня эндотелина-1. Все выявленные параметры можно рассматривать в качестве предикторов формирования коморбидного модуля АГ и ЭЯП ГДЗ. Риск развития коморбидной патологии у пациентов с артериальной гипертензией можно прогнозировать с помощью предложенного уравнения линейной регрессии.

Библиографический список

1. *Salive M.E.* Multimorbidity in older adults. Epidemiol Rev. 2013; 35 (1): 75–83.

2. *Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I., Thumé E., Facchini L.A.* Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2016; 67: 130–138.

3. *Rizzuto D., Melis R J F., Angleman S., Qiu C., Marengoni A.* Effect of Chronic Diseases and Multimorbidity on Survival and Functioning in Elderly Adults. J Am Geriatr Soc. 2017: 65 (5): 1056–1060.

4. *Глущенко В.А., Ирклиенко Е.К.* Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения 2019; 4 (1): 56–63.

5. *Farmanova E., Baker G.R., Cohen D.* Combining Integration of Care and a Population Health Approach: A Scoping Review of Redesign Strategies and Interventions, and their Impact. Int J Integr Care. 2019; 19 (2): 5.

6. *Малютина Н.Н., Еремеев Р.Б., Тараненко Л.А., Толкач А.С., Костарев В.Г.* Некоторые показатели здоровья работающего населения Пермского края и задачи по его укреплению на ближайшие годы. Медицина труда и промышленная экология 2012; 12: 4–8.

7. *Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В.* Проблема коморбидности артериальной гипертензии и кислотозависимых заболеваний. Казанский медицинский журнал 2013; 94 (1): 80–85.

8. *Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М., Кузнецова Е.С.* Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? Пермский медицинский журнал 2017; 34 (2): 94–102.

9. *Лузина С.В., Малютина Н.Н.* Язвенные повреждения желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с гипертонической болезнью как проявление коморбидности у работников железнодорожного транспорта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 6 (130): 23–27.

10. *Schmidt B.M., Durao S., Toews I., Bavuma C.M., Hohlfeld A., Nury E., Meerpohl J.J., Kredo T.* Screening strategies for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 5: CD013212.

11. *Wolf D., Ley K.* Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ Res. 2019; 124 (2): 315-327.

12. *Wu C.Y.* Initiatives for a Healthy Stomach. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019; 17 (4): 628–635.

13. *Ardalani H, Hadipanah A, Sahebkar A.* Medicinal Plants in the Treatment of Peptic Ulcer Disease: A Review. Mini Rev Med Chem. 2020; 20 (8): 662–702.

14. *Кравцова Т.Ю., Заривчатцкий М.Ф., Алеева Н.Г., Блинов С.А., Репин В.Н.* Клиническая картина сочетанного течения артериальной гипертензии и язвенной болезни ДПК в амбулаторной практике участкового врача – терапевта и хирурга поликлиники. Пермский медицинский журнал 2017; 34 (1): 12–18.

15. *Клестер Е.Б., Белова И.И., Балицкая А.С., Клестер К.В.* Клинико-эпидемиологические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с коморбидной патологией дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Бюллетень медицинской науки 2019; 13 (1): 46–51.

16. *Basile-Borgia A., Abel J.H., Mahloogi H.* Molecular advances in cardiac and cardiovascular disease. Perfusion 1999; 14 (2): 89–99.

17. *Epstein J.A., Rader D.J., Parmacek M.S.* Perspective: cardiovascular disease in the postgenomic eralessons learned and challenges ahead. Endocrinology 2002; 143 (6): 2045–50.

18. *Сединин А.Л., Малютина Н.Н., Щёкотова А.П., Сединина Н.С., Михайлов В.И., Сергеев В.Н.* Генетические детерминанты развития психосоматических заболеваний. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2018; 7: 58–63.

19. *Deter H.C., Kruse J., Zipfel S.* History, aims and present structure of psychosomatic medicine in Germany. Biopsychosoc Med. 2018; 12: 1.

20. *van der Feltz-Cornelis C.M., Elfeddali I., Werneke U., Malt U.F., Van den Bergh O., Schaefert R., Kop W.J., Lobo A., Sharpe M., Söllner W., Löwe B.* A European Research Agenda for Somatic Symptom Disorders, Bodily Distress Disorders, and Functional Disorders: Results of an Estimate-Talk-Estimate Delphi Expert Study. Front Psychiatry. 2018; 9: 151.

21. *Щербо С.Н., Щербо Д.С.* Лабораторная медицина как основа персонализированной медицины. Применение биочипов в медицине. Клиническая лабораторная диагностика 2014; 59 (5): 4–11.

22. *Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Подъянова А.И., Сыромятникова Т.Н., Ненашева О.Ю.* Эритропоэтин как показатель тяжести хронической обструктивной болезни легких. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63 (11): 691–695.

23. *Малютина Н.Н., Курникова И.А., Смирнова Е.Н., Лузина С.В., Соснин Д.Ю.* Прогноз развития фенотипа коморбидности эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гепертензии у работников железнодорожного транспорта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 180 (8): 27–33.

24. *Малютина Н.Н., Лузина С.В., Шелудько В.С., Смирнова Е.Н., Соснин Д.Ю.* Способ прогнозирования риска формирования эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальногй зоны у пациентов с артериальной гипертензией. Патент на изобретение РФ № RU 2727688 C1. Российская Федерация. МПК A61B 5/0205 G 01N 33/49, G01N33/66. Бюлл. № 21 от 22.07.2020.

25. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: рекомендации. М. 2013; 128.

26. *Трухачева Н.В.* Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа 2012; 384.

27. *Афифи Ф., Эйзен С.* Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер. с англ.: монография. М.: Мир 1982; 488.

28. *Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J.* Role of the Immune System in Hypertension. Physiol Rev. 2017; 97 (3): 1127–1164.

29. *Ritter A.M.V., Faria A.P.C., Sabbatini A., Corrêa N.B., Brunelli V., Modolo R., Moreno H.* MCP-1 Levels are Associated with Cardiac Remodeling but not with Resistant Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2017; 108 (4): 331–338.

REFERENCES

1. *Salive M.E.* Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013; 35 (1): 75–83.

2. *Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I., Thumé E., Facchini L.A.* Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016; 67: 130–138.

3. *Rizzuto D., Melis R J F., Angleman S., Qiu C., Marengoni A.* Effect of Chronic Diseases and Multimorbidity on Survival and Functioning in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017: 65 (5): 1056–1060.

4. *Glushhenko V.A., Irklienko E.K.* Cardiovascular disease is one of the most important health problems. *Medicina i organizacija zdravoohranenija* 2019; 4 (1): 56–63 (in Russian).

5. *Farmanova E., Baker G.R., Cohen D.* Combining Integration of Care and a Population Health Approach: A Scoping Review of Redesign Strategies and Interventions, and their Impact. *Int J Integr Care*. 2019; 19 (2): 5.

6. *Maljutina N.N., Eremeev R.B., Taranenko L.A., Tolkach A.S., Kostarev V.G.* Some indicators of the health of the working population of the Perm Region and tasks for its strengthening in the coming years. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2012; 12: 4–8 (in Russian).

7. *Khlynova O.V., Tuev A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V.* The problem of comorbidity arterial hypertension and acid dependent diseases. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2013; 94 (1): 80–85 (in Russian).

8. *Khlynova O.V., Tuev A.V., Vasilec L.M., Kuznecova E.S.* Diseases of the cardiovascular system and inflammatory bowel diseases: comorbidity or polymorbidity? *Permskij medicinskij zhurnal* 2017; 34 (2): 94–102 (in Russian).

9. *Luzina S.V., Maljutina N.N.* Ulcerative lesions of the gastrointestinal tract associated with hypertension as a manifestation of comorbidity in railway transport workers. *Jeksperimental'naja I klinicheskaja gastrojenterologija* 2016; 6 (130): 23–27 (in Russian).

10. *Schmidt B.M., Durao S., Toews I., Bavuma C.M., Hohlfeld A., Nury E., Meerpohl J.J., Kredo T.* Screening strategies for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 5: CD013212.

11. *Wolf D., Ley K.* Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019; 124 (2): 315–327.

12. *Wu C.Y.* Initiatives for a Healthy Stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019; 17 (4): 628–635.

13. *Ardalani H, Hadipanah A, Sahebkar A.* Medicinal Plants in the Treatment of Peptic Ulcer Disease: A Review. *Mini Rev Med Chem*. 2020; 20 (8): 662–702.

14. *Kravcova T.Ju., Zarivchatckij M.F., Aleeva N.G., Blinov S.A., Repin V.N.* Clinical picture of the combined course of arterial hypertension and peptic ulcer disease in the outpatient practice of a district General practitioner and a polyclinic surgeon. *Permskij medicinskij zhurnal* 2017; 34 (1): 12–18 (in Russian).

15. *Klester E.B., Belova I.I., Balickaja A.S., Klester K.V.* Clinical and epidemiological features of digestive diseases in patients with comorbid pathology of the respiratory and cardiovascular systems. *Bjulleten' medicinskoj nauki* 2019; 13 (1): 46–51 (in Russian).

16. *Basile-Borgia A., Abel J.H., Mabloogi H.* Molecular advances in cardiac and cardiovascular disease. *Perfusion* 1999; 14 (2): 89–99.

17. *Epstein J.A., Rader D.J., Parmacek M.S.* Perspective: cardiovascular disease in the postgenomic eralessons learned and challenges ahead. *Endocrinology* 2002; 143 (6): 2045–50.

18. *Sedinin A.L., Maljutina N.N., Shhjokotova A.P., Sedinina N.S., Mihajlov V.I., Sergeev V.N.* Genetic determinants of psychosomatic diseases. *Vestnik nevrologii, psihiatrii i nejrohirurgii* 2018; 7: 58–63 (in Russian).

19. *Deter H.C., Kruse J., Zipfel S.* History, aims and present structure of psychosomatic medicine in Germany. *Biopsychosoc Med.* 2018; 12: 1.

20. *van der Feltz-Cornelis CM, Elfeddali I., Werneke U., Malt U.F., Van den Bergh O., Schaefert R., Kop W.J., Lobo A., Sharpe M., Söllner W., Löwe B.* A European Research Agenda for Somatic Symptom Disorders, Bodily Distress Disorders, and Functional Disorders: Results of an Estimate-Talk-Estimate Delphi Expert Study. *Front Psychiatry* 2018; 9: 151.

21. *Cherbo S.N. Scherbo D.S.* The Laboratory medicine as f foundation for personalized medicine. The application of biochips in medicine. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2014; 59 (5): 691–695 (in Russian).

22. *Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Podyanova A.I., Syromyatnikova T.N., Nenasheva O.Yu.* Eritropoetin as laboratory index of the degree of respiratory insufficiency in chronic obstructive pulmonary diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2018; 63 (11): 691–695 (in Russian).

23. *Malyutina N.N., Kurnikova I.A., Smirnova E.N., Luzina S.V., Sosnin D.Yu.* Mathematical formula for predicting the phenotype of comorbidity – erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and arterial hypertension in railway workers. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020; 180 (8): 27–33 (in Russian).

24. *Malyutina N.N., Luzina S.V., Shelud'ko V.S., Smirnova E.N., Sosnin D.Yu.* A method for predicting the risk of erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in patients with arterial hypertension. Patent № RU 2727688 C1. A61B 5/0205 G 01N 33/49, G01N33/66 (In Russian).

25. Prevention of chronic non-communicable diseases: recommendations. Moscow 2013; 128 (in Russian).

26. *Trukhacheva N.V.* Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media 2012 (in Russian).

27. *Afifi F., Eizen S.* Statistical analysis: a computer-based approach: a monograph. Moscow: Mir 1982 (in Russian).

28. *Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J.* Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017; 97 (3): 1127–1164.

29. *Ritter A.M.V., Faria A.P.C., Sabbatini A., Corrêa N.B., Brunelli V., Modolo R., Moreno H.* MCP-1 Levels are Associated with Cardiac Remodeling but not with Resistant Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108 (4): 331–338.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Малютина Н.Н. – идея, концепция и дизайн исследования, редактирование.

Юй Н.Д. – обзор литературы, оформление библиографии.

Лузина С.В. – сбор материала, клинический и статистический анализ полученных результатов.

Ватолин Д.М. – подготовка таблиц, графиков.

Соснин Д.Ю. – написание текста.

Поступила: 30.08.2022
Одобрена: 27.09.2022
Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Прогноз формирования фенотипа коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у работников железнодорожного транспорта / Н.Н. Малютина, Н.Д. Юй, С.В. Лузина, Д.М. Ватолин, Д.Ю. Соснин // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 17–27. DOI: 10.17816/pmj39617-27

Please cite this article in English as: Malyutina N.N., Yuy N.D., Luzina S.V., Vatolin D.M., Sosnin D.Yu. Prognosis of forming phenotype of comorbidity of arterial hypertension and erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone in railway transport workers. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 17-27. DOI: 10.17816/pmj39617-27

Научная статья
УДК 616.24-002-007.053.32
DOI: 10.17816/pmj39628-37

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Ю.В. Тезиков[1], И.С. Липатов[1], Н.В. Загребельная[1]*,
Л.Ю. Гогель[1], Т.В. Кочергаева[2], Н.М. Дремлюга[2]
[1]Самарский государственный медицинский университет,
[2]Самарская городская клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко, Россия

ANALYSIS OF CONGENITAL PNEUMONIA INCIDENCE IN NEWBORNS FROM HIGH-RISK MOTHERS

Yu.V. Tezikov[1], I.S. Lipatov[1], N.V. Zagrebelnaya[1]*,
L.Yu. Gogel[1], T.V. Kochergaeva[2], N.M. Dremlyuga[2]
[1]Samara State Medical University,
[2]Samara City Clinical Hospital № 2 named after N.A. Semashko, Russian Federation

Цель. Выявление частоты развития врожденных пневмоний у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью в сочетании с преждевременным излитием околоплодных вод.
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 57 историй новорожденных детей и их матерей. Дети были разделены на три группы: 1-я – 37 новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью и преждевременным излитием околоплодных вод, 2-я – 9 детей от матерей с преждевременным излитием околоплодных вод, 3-я – 11 детей, родившихся от матерей с плацентарной недостаточностью. Проанализированы акушерско-гинекологический анамнез, наличие экстрагенитальной патологии, особенности течения беременности и родов, исходы для новорожденных.

© Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Загребельная Н.В., Гогель Л.Ю., Кочергаева Т.В., Дремлюга Н.М., 2022
тел. +7 937 065 45 53
e-mail: nadya-martynova@yandex.ru
[Тезиков Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины; Липатов И.С. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины; Загребельная Н.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины; Гогель Л.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины; Кочергаева Т.В. – заведующая отделением для новорожденных детей; Дремлюга Н.М. – врач-неонатолог].

© Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Zagrebelnaya N.V., Gogel L.Yu., Kochergaeva T.V., Dremlyuga N.M., 2022
tel. +7 937 065 45 53
e-mail: nadya-martynova@yandex.ru
[Tezikov Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine; Lipatov I.S. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine; Zagrebelnaya N.V. (*contact person) – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine; Gogel L.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Clinical Medicine; Kochergaeva T.V. – Head of the Unit for Newborns; Dremlyuga N.M. – neonatologist].

Результаты. Врожденные пневмонии чаще встречались у детей от матерей с плацентарной недостаточностью и преждевременным излитием околоплодных вод. У новорожденных детей первой группы чаще диагностировалась асфиксия тяжелой степени, которая является фактором риска. При этом выявление маркеров системной воспалительной реакции не всегда отражало наличие инфекционно-воспалительной патологии у новорожденных. Кроме того, при наличии воспаления плодовой части плаценты у большого числа новорожденных выявляется патологическая микрофлора при микробиологическом исследовании.
Выводы. В результате проведенного исследования выявлено влияние материнской патологии на развитие внутриутробного инфицирования и реализацию инфекции в ранний неонатальный период. Полученные данные обосновывают необходимость проведения прегравидарной подготовки и профилактики перинатальных осложнений у женщин с плацентарной недостаточностью.
Ключевые слова. Плацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, врожденная пневмония.

Objective. To detect the incidence of congenital pneumonia in newborns from mothers with placental insufficiency in combination with premature amniotic fluid discharge
Materials and methods. A retrospective analysis of 57 stories of newborn infants and their mothers was carried out. The newborns were divided into 3 groups: group 1 – 37 newborns from mothers with placental insufficiency and premature amniotic fluid discharge, group 2 – 9 infants from mothers with premature amniotic fluid discharge, group 3 – 11 infants born from mothers with placental insufficiency. The obstetric and gynecological history, the presence of extragenital pathology, the peculiarities of the course of pregnancy and childbirth, and the outcomes for newborns were analyzed.
Results. Congenital pneumonia was more common in newborns from mothers with placental insufficiency and premature amniotic fluid discharge. In newborn infants of the first group, severe asphyxia occurred more often, being a risk factor. At the same time, the identification of markers of the systemic inflammatory reaction did not always reflect the presence of infectious-inflammatory pathology in newborns. In addition, in the presence of inflammation of the fetal part of placenta, in a large number of newborns pathological microflora is detected during microbiological examination.
Conclusions. As a result of the study, the role of maternal pathology on the development of intrauterine infection and implementation of infection in the early neonatal period was revealed. The obtained data justify the need for pregravid preparation and prevention of perinatal complications in women with placental insufficiency.
Keywords. Placental insufficiency, premature rupture of amniotic fluid, congenital pneumonia.

Введение

Внутриутробная инфекция является одной из наиболее актуальных проблем перинатологии, определяющей высокий уровень заболеваемости и смертности новорожденных, среди которых лидирующее место занимают врожденные пневмонии. Известно, что врожденная пневмония – острое инфекционно-воспалительное заболевание респираторных отделов легких в результате антеи / или интранатального инфицирования, имеющее клинико-рентгенологические проявления в первые 72 ч жизни новорожденного [1, 2]. Заболевание может возникнуть как следствие гематогенного проникновения возбудителя в последние дни или недели беременности, так и в результате инфицирования легких при поступлении в них околоплодных вод либо при аспирации инфицированного содержимого родовых путей. Факторами, значительно увеличивающими риск ранней инфекции у новорожденных, являются малый гестационный возраст, низкие масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар, а также хориоамнионит [3, 4]. Вероятность восходящего инфицирования микроорганизмами родового канала возрастает при преждевременном излитии околоплодных вод (ПИОВ) и длительном безвод-

ном периоде, что способствует возникновению внутриутробной пневмонии. Ведущую роль в этом процессе играет трансамниальное инфицирование легочной жидкости, что вызывает у новорожденного формирование гиалиновых мембран и развитие дыхательной недостаточности [5–7].

Патология плода и новорожденного при бактериальной и вирусной инфекции у беременной во многом зависят от уровня компенсаторно-приспособительных механизмов в функциональной системе «мать – плацента – плод». В то же время перинатальная гипоксия плода, обусловленная хронической плацентарной недостаточностью, вызывает нарушение антенатального развития легких. Гипоксия оказывает влияние на морфогенез эпителия, стимулирует его гиперплазию, а также клеточную пролиферацию и деление сосудов легких. Гипоксия стимулирует пролиферацию и секрецию ангиогенных медиаторов в плаценте, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и интерлейкин-8, усугубляет реакции на аллерген, что приводит к увеличению воспаления и повышенному уровню трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β – TGF-β), снижает трансэпителиальный перенос Na+, а также способствует повышенному продуцированию слизи в эпителиальных клетках дыхательных путей плода и новорожденного [8, 9]. Сочетание этих факторов в конечном счете приводит к развитию внутриутробной инфекции и сепсиса. Постнатальная гипоксия является одним из факторов, которые могут неблагоприятно влиять на эпителий дыхательных путей и способствовать структурным и функциональным изменениям у младенцев, подверженных риску развития заболеваний дыхательной системы [10–12].

Цель исследования – выявление частоты развития врожденных пневмоний у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью в сочетании с преждевременным излитием околоплодных вод.

Материалы и методы исследования

В ГБУЗ СО СГКБ № 2 имени Н.А. Семашко г. Самары за три года (2019–2021 гг.) проведен ретроспективный анализ 57 историй развития новорожденных детей с врожденной пневмонией от матерей с плацентарной недостаточностью (ПН) в сочетании с преждевременным излитием околоплодных вод и истории родов. Проанализировано состояние здоровья детей, особенности течения беременности, родов и послеродового периода у их матерей.

Новорожденные были распределены на три группы: в 1-ю группу вошли 37 детей от матерей с ПН и ПИОВ, 2-ю группу составили 9 детей, рожденных от матерей с ПИОВ без признаков ПН, в 3-ю группу были включены 11 детей, родившихся от матерей с ПН, но с ранним или своевременным излитием околоплодных вод.

Для диагностики врожденной пневмонии применялись клинико-лабораторные признаки и инструментальные методы течения инфекционного процесса: общий анализ крови с лейкоформулой, газовый состав крови и маркер системной воспалительной реакции (СРБ); рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Бактериологическое исследование крови и аспирата новорожденного исследовалось с целью определения возбудителя инфекции и его чувствительности к антибактериальной терапии.

Для выявления высокого преморбидного фона для развития врожденной пневмонии был проведен анализ данных анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода у женщин. Учитывался характер инфекционного процесса во время беременно-

сти по триместрам и при преждевременном излитии околоплодных вод (бактериологическое исследование цервикального канала).

Диагноз ПН устанавливался на основании оценки функционального состояния системы «мать – плацента – плод» с использованием ультразвуковых методов исследования (УЗИ) – ультразвуковое сканирование по трансабдоминальной методике с цветным допплеровским картированием (Siemens), где основными критериями являлись задержка роста плода по данным фетометрии более чем на 2 недели; снижение кровотока в маточных артериях и артерии пуповины; структурные изменения в плаценте до 37 недель гестации. Наличие признаков внутриутробного страдания плода оценивали методом наружной кардиотокографии (Sonikaid Team). С целью подтверждения диагноза ПН проведено патоморфологическое исследование последов с применением макроскопического, гистологического и морфометрического методов. Для характеристики степени тяжести плацентарной недостаточности использовали рекомендации А.Н. Стрижакова с соавт. (2014).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных Microsoft Excel XP, раздел программы «Анализ данных» на персональном компьютере. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась по критериям Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Соматическая патология встречалась у обследованных женщин всех групп и представлена в табл. 1. Снижение гемоглобина отмечалось у 49 беременных: анемия легкой степени тяжести – у 35 (61,4 %) и средней – у 14 (24,5 %). Заболевания сердечно-сосудистой системы – у 6 (10,5 %) беременных. Хронические очаги инфекции играют ведущую роль в развитии врожденной пневмонии и встречаются в исследуемых группах: хронический пиелонефрит – у 16 (28,1 %); хронический цистит – у 4 (7,1 %); хронический гастрит – у 5 (8,7 %); хронический холецистит – у 4 (7,1 %); хронический панкреатит – у 3 (5,3 %) беременных. Инфекции, передающиеся половым путем, являются одним из факторов, влияющих на развитие врожденной пневмонии у новорожденных, и встречаются у матерей в 18 (31,5 %) случаях, при этом ВИЧ-инфекция IVA стадии – у 4 (7,1 %) женщин; сифилис в анамнезе – у 11 (19,3 %), хронический вирусный гепатит С – у 3 (5,3 %) беременных. Не найдено статистически значимых различий в сравниваемых группах при экстрагенитальной патологии ($p = 0,1$).

ПН у женщин с ПИОВ была представлена следующими формами: компенсированная ПН отмечалась у 33 (57,8 %) беременных, у 9 (15,7 %) – субкомпенсированная ПН и у 6 (10,5 %) – декомпенсированная ПН. При своевременном излитии околоплодных вод компенсированная ПН была у 5 (8,8 %) беременных, субкомпенсированная ПН – у 3 (5,3 %), декомпенсированная ПН – у одной (1,8 %). Анализ особенностей течения беременности при различных формах ПН в сочетании с ПИОВ установил, что пациентки имели осложнения гестационного периода, данные о которых представлены в табл. 2. У беременных с декомпенсированной формой ПН отмечалась достоверно высокая ($p = 0,029$) частота угрозы прерывания беременности – 66,7 %, обострения инфекции мочевыделительной системы – 33,3 %, вагинальных инфекций – 66,7 % и респираторных вирусных инфекций (в том числе новая коронавирусная инфекция COVID-19) – 50 %, что превышает в 2 раза частоту данных осложнений у пациенток с компенсированной и субкомпенсированной формой ПН.

Таблица 1

Соматическая патология беременных женщин

Заболевания матери	Группа 1, $n = 37$		Группа 2, $n = 9$		Группа 3, $n = 11$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемия	32	86,5	8	88,9	9	81,8
Ожирение I–II–III степени	6	16,2	3	33,3	1	9,1
Заболевания мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит)	11	29,7	5	55,6	4	36,4
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь I, II стадии; ВСД)	2	5,4	1	11,1	3	27,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит, панкреатит)	8	21,6	2	22,2	2	18,2
Инфекции (ВИЧ, сифилис, вирусный гепатит С)	10	27,1	5	55,6	3	27,3

Таблица 2

Особенности течения гестационного периода у женщин с ПН в сочетании с ПИОВ

Осложнения гестации	Компенсированная ПН, $n = 33$		Субкомпенсированная ПН, $n = 9$		Декомпенсированная ПН, $n = 6$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранний токсикоз	2	6,1	4	44,4	1	16,6
Преэклампсия	8	24,2	6	66,7	2	33,3
Угроза прерывания беременности	11*	33,3	3*	33,3	4	66,7
Угроза преждевременных родов	7	21,2	5	55,6	1	16,6
Вагинальный кандидоз, кольпит	5*	15,2	2*	22,2	4	66,7
Гестационный сахарный диабет	2	6,1	1	11,1	3	50
ОРВИ, Covid-19	8*	24,2	2*	22,2	3	50
Обострение пиелонефрита	3*	9,1	1*	11,1	2	33,3

Примечание: * – результаты статистически значимо отличаются от данных по беременным с декомпенсированной ПН – $p < 0,05$.

Ретроспективно выявлено, что самопроизвольные роды были у 26 (45,6 %) женщин с ПН, у 20 (35 %) беременных родоразрешение было путем операции кесарева сечения. Новорожденные, родившиеся путем операции кесарева сечения, имеют высокую степень напряжения регуляторных механизмов и существенные ограничения компенсаторных возможностей, в связи с этим предпочтение отдавалось родам через естественные родовые пути. Несмотря на вышепредставленные данные наибольшая частота оперативного родоразрешения отмечается в 1-й группе, что обусловлено неблагоприятным фоном (ПН, ПИОВ и большей частотой осложнений гестации). Среди беременных, не имеющих ПН, самопроизвольные роды отмечались у 4 (7 %) женщин, кесарево сечение применялось у 5 (8,7 %), что связано с возникновением осложнений родов при дородовом излитии околоплодных вод. Преждевременные роды чаще встречались у женщин с ПИОВ (25–43,8 % беременных), чем у женщин с своевременным излитием вод (4–7 %). Наибольшая частота преждевременных родов выявлялась в первой группе, т.е. при наличии ПН у беременной. Данные об исходах беременности в анамнезе у женщин всех групп представлены в табл. 3.

Таблица 3

Исходы беременности у обследованных женщин

Группа	Самопроизвольные роды				Кесарево сечение			
	своевременные		преждевременные		своевременные		преждевременные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я, $n = 37$	6	16,2	15	40,5	6	16,2	10	27,1
2-я, $n = 9$	3	33,3	2	22,2	1	11,2	3	33,3
3 -я, $n = 11$	4	36,4	2	18,2	3	27,2	2	18,2

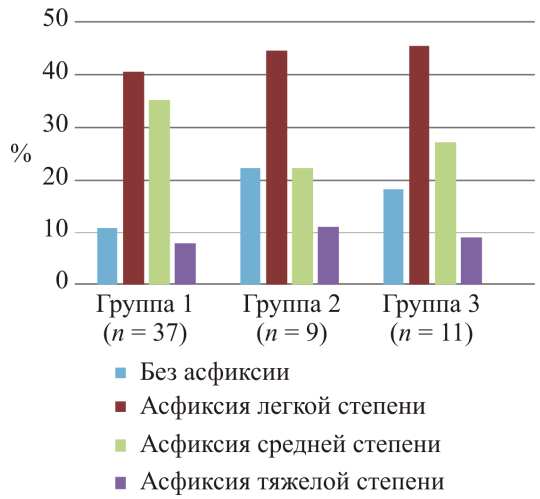


Рис. Состояние детей при рождении

Новорожденные 1-й группы чаще имели асфиксию различной степени тяжести, при этом тяжелая асфиксия в данной группе выше (5, или 13,5 %), что является закономерным и связано с более тяжелыми проявлениями врожденной инфекции, высокой частотой осложненного течения беременности у данной группы и экстренными показаниями для оперативного родоразрешения в связи с острой внутриутробной гипоксией плода. Тяжелая и средней степени тяжести асфиксии чаще была обусловлена аспирацией мекониальных вод: по имеющимся данным, это отмечалось у 19 новорожденных (11 %), что способствовало проникновению бактериального агента в легкие и персистированию в них. Дети из 2-й группы преимущественно рождались в асфиксии легкой степени (4 новорожденных, или 44,5 %). В данной группе в сравнении с 1-й и 3-й группами чаще рождались новорожденные без асфиксии – 22,2 % (1-я группа – 10,8 %, 2-я группа – 18,2 %). На рисунке представлены данные о состоянии детей при рождении.

За период исследования недоношенными с врожденной пневмонией родились 34 (59 %) новорожденных, с 37 до 41,6 недели рождено 23 (41 %) ребенка. Средняя масса детей при рождении составила у доношенных детей 3195 ± 478 г, у недоношенных 1814 ± 497 г, среди которых с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела 38,2 %, детей с низкой массой тела – 23,6 % и детей с весом > 2000 г – 38,2 %. Наибольшее количество недоношенных детей встречалось в 1-й группе и составило 43,8 % (во 2-й – 8,7 %, в 3-й – 7,1 %), что объясняется высокой частотой преждевременных родов в данной группе.

Значительное число детей – 18 (31,5 %) – рождено с синдромом внутриутробной задержки роста плода (ВЗРП): 11 (61 %) детей 1-й группы, в которой преобладала ВЗРП II, III степени, что вызвано высокой частотой ПН и ее субкомпенсированным и декомпенсированным проявлением, и 7 (39 %) новорожденных 3-й группы, среди данных детей преобладала ВЗРП I степени

При морфологическом исследовании плаценты выявлены сочетанные изменения, неблагоприятно влиявшие на исход беременности. Хроническая плацентарная недостаточность различной степени выраженности была характерна для 100 % наблюдений.

При этом воспалительные изменения в структурных образованиях плаценты были характерны для 30 (52,6 %) наблюдений, т.е. внутриутробная инфекция не всегда ассоциирована с развитием воспалительного процесса в плаценте, из них в 1-й группе 17 (56,6 %) новорожденных, во 2-й – 7 (23,3 %) и в 3-й – 6 (20,1 %). Наиболее часто регистрировали: хориоамнионит – 18 (14 %), базальный децидуит – 5 (8,7 %), субхориальный интервиллузит – 4 (7,1 %), флебит – один (1,8 %) случай и васкулит – 2 (3,5 %). Воспалительный процесс во всех структурных образованиях плаценты способствует ПИОВ и развитию врожденной пневмонии у новорожденного.

Лабораторные показатели выявили воспалительные изменения, характерные для бактериальных инфекций, зарегистрированные менее чем у половины детей – 21 (36,8 %), при этом лейкоцитоз отмечался только у 18 (31,5 %) наблюдаемых детей (в 1-й группе – у 9 (50 %); во 2-й – у 6 (33,3 %); в 3-й – у 3 (16,7 %)), нейтрофилез – у 17 (29,8 %) (в 1-й группе – у 7 (41,1 %); во 2-й – у 8 (47,1 %); в 3 – у 2 (11,8 %)). Данные общего анализа крови у новорожденных детей с врожденной пневмонией не являются ключевыми критериями для исключения или подтверждения данной патологии и расходятся с клинической картиной.

Анализируя уровень С-реактивного белка, наблюдались статистически значимые сдвиги. Значение С-реактивного белка десятикратно превышало норму у всех новорожденных, что подтверждает его высокую значимость для диагностики врожденной пневмонии у новорожденных.

При наличии воспаления плодовой части плаценты у новорожденных чаще выявляется патологическая микрофлора при микробиологическом исследовании крови или аспирата из трахеи. Так, у детей, рожденных от матерей с ПИОВ, при бактериологическом посеве в 39 (68,4 %) определялась массивная микробная колонизация. Основными возбудителями в первой группе стали *Staphylococcus epidermidis* (24,3 %) и *Enterococcus faecalis* (21,6 %). В группе с ПИОВ преобладают *Enterococcus faecalis* (33,3 %) и *Escherichia coli* (33,3 %). В 3-й группе – *Escherichia coli* (18,2 %). При анализе данных бактериологического посева из цервикального канала матерей выявлено, что *Staphylococcus epidermidis* встречались у 11 (19,2 %) женщин, а *Escherichia coli* – у 8 (14,1 %). В остальных случаях роста микроорганизмов не было. Данные о росте микрофлоры представлены в табл. 4.

Таблица 4

Возбудители, выявленные у новорожденных

Возбудитель	Группа 1, $n = 37$		Группа 2, $n = 9$		Группа 3, $n = 11$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Staphylococcus epidermidis	9	24,3	2	22,2	1	9,1
Enterococcus faecalis	8	21,6	3	33,3	1	9,1
Escherichia coli	6	16,2	3	33,3	2	18,2
Streptococcus agalactiae	5	13,5	1	11,1	–	–
Klebsiella pneumoniae	1	2,7	–	–	–	–
Streptococcus haemolyticus	–	–	1	11,1	–	–

У новорожденных в 100 % наблюдений диагностировано двустороннее поражение легких – как альвеол, так и интерстиция – по данным рентгенографии органов грудной клетки. Представленные изменения обусловливают возникновение после рождения гиперкапнии, гипоксемии, смешанного ацидоза и гипоксии, ухудшение синтеза сурфактанта, что вызывало появление ателектазов, паренхиматозного отека легких и повышение внутрилегочного давления.

Основным компонентом лечения являлась респираторная терапия, которую полу-

чали новорожденные всех групп, при этом традиционную ИВЛ – 53 (92,9 %) ребенка, высокочастотную ИВЛ – 7 (7,1 %). Лечение врожденной пневмонии включало этиотропную терапию – стартовая эмпирическая антибактериальная терапия (комбинация ампициллина и гентамицина), и патогенетическую терапию. Учитывая клиническую картину дыхательной недостаточности, 41 новорожденному (71,9 %) вводился сурфактант, из них 5 (12,1 %) детей были доношенными.

Летальных исходов от врожденной пневмонии у доношенных детей не было, у недоношенных новорожденных, родившимися с массой тела 500–1000 г, – 2 (5,8 %) случая.

Выводы

Таким образом, результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод, что внутриутробная пневмония у новорожденных случается чаще при рождении их от матерей с ПИОВ и с ПН. У женщин, родивших детей с врожденной пневмонией, отмечается отягощенный акушерский анамнез в виде неоднократных угроз прерывания беременности, инфекционных заболеваний, эндокринной патологии, преэклампсии. Патологические состояния выявляются чаще у женщин, беременность которых завершилась преждевременно. Врожденная пневмония протекает тяжелее у недоношенных детей. В связи с тяжестью их состояния при рождении и незрелостью они чаще, чем доношенные новорожденные, нуждаются в проведении реанимационных мероприятий.

Полученные результаты свидетельствуют о роли материнской инфекции не только в формировании осложнений беременности, преждевременных родов, задержки роста плода и др., но и в развитии внутриутробного инфицирования и реализации инфекции в неонатальном периоде. Детям, рожденным женщинами с хронической ПН, необходимо выполнять комплексное клинико-диагностическое обследование с первых часов жизни для проведения своевременной и адекватной терапии из-за возможности развития инфекционного процесса.

Библиографический список

1. *Перепелица С.А., Смердова Е.Ф.* Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование). Общая реаниматология 2018; 14 (4): 4–14. DOI 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14.

2. *Кан Н.Е., Ломова Н.А., Донников А.Е. и др.* Роль генетических факторов в формировании дыхательных нарушений у новорожденных при плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология 2013; 2: 41–45.

3. *Levchenko L.A., Cherkasova S.V., Sargsyan H.A.* The features of the clinic and diagnosis of intrauterine pneumonia in newborns (literature review). American Scientific Journal 2021; 56–1: 43–48. DOI: 10.31618/asj.2707-9864.2021.1.56.148.

4. *Хачатрян З.В., Ломова Н.А., Хачатурян А.А. и др.* Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности. Медицинский совет 2018; 13: 27–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-27-32

5. *Горячко А.Н., Сукало А.В.* Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде. Здоровье ребенка 2020; 15 (7): 510–517. DOI: 10.22141/2224-0551.15.7.2020.219233.

6. *Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А.* Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. Российский вестник акушера-гинеколога 2020; 20 (1): 5–15. DOI: 10.17116/rosakush2020200115.

7. *Zur R.L., Kingdom J.C., Hobson S.R., Parks W.T.* The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2020; 47 (1): 81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.

8. *Тетелютина Ф.К., Сахабутдинова Е.П., Лагутко Н.Н.* Показатели обмена биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах у беременных с плацентарной недостаточностью при преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога 2019; 19 (2): 27–33. DOI: 10.17116/rosakush20191902127.

9. *Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Тимохина Е.В. и др.* Перинатальные исходы при преждевременных родах. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2016; 15 (4): 7–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-7-12.

10. *Ломова Н.А., Кан Н.Е., Донников А.Е. и др.* Клинические и молекулярно-генетические предикторы реализации врожденной инфекции у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Акушерство и гинекология 2013; 8.

11. *Kuiper-Makris C., Selle J., Alejandre Alcazar M.A. et al.* Perinatal Nutritional and Metabolic Pathways: Early Origins of Chronic Lung Diseases. Frontiers in Medicine 2021; 8 (FEB): 667315. DOI: 10.3389/fmed.2021.667315.

12. *Audette M.C., Kingdom J.C.* Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2018; 23 (2): 119–125. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.004.

References

1. *Perepelitsa S.A., Smerdova E.F.* Differential diagnosis of congenital pneumonia in newborns with low and extremely low body weight (morphological research). *Obshchaya reanimatologiya* 2018; 14 (4): 4–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14 (in Russian).

2. *Kan N.E., Lomova N.A., Donnikov A.E. i dr.* The role of genetic factors in the formation of respiratory disorders in newborns in placental insufficiency *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 2: 41–45 (in Russian).

3. *Levchenko L.A., Cherkasova S.V., Sargsyan H.A.* The features of the clinic and diagnosis of intrauterine pneumonia in newborns (literature review). *American Scientific Journal* 2021; 56–1: 43–48. DOI: 10.31618/asj.2707-9864.2021.1.56.148.

4. *Khachatryan Z.V., Lomova N.A., Khachaturyan A.A. i dr.* Prevention of fetal growth retardation in placental insufficiency. *Meditsinskiy sovet* 2018; 13: 27–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-27-32 (in Russian).

5. *Goryachko A.N., Sukalo A.V.* Features of hemostasis in premature newborns with congenital pneumonia in the neonatal period. *Zdorov'e rebenka* 2020; 15 (7): 510–517. DOI: 10.22141/2224-0551.15.7.2020.219233 (in Russian).

6. *Pestrikova T. Yu., Yurasova E.A., Tkachenko V.A.* Placental insufficiency as a basic pathology of complications and outcomes of the gestational period. *Rossiyskiy vestnik akusherа-ginekologa* 2020; 20 (1): 5–15. DOI: 10.17116/rosakush2020200115 (in Russian).

7. *Zur R.L., Kingdom J.C., Hobson S.R., Parks W.T.* The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2020; 47 (1): 81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.

8. *Tetelyutina F.K., Sakhabutdinova E.P., Lagutko N.N.* Indicators of the exchange of connective tissue biopolymers in amniotic fluid in pregnant women with placental insufficiency in preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2019; 19 (2): 27–33. DOI: 10.17116/rosakush20191902127 (in Russian).

9. *Strizhakov A.N., Belousova V.S., Timokhina E.V. i dr.* Perinatal outcomes in preterm labor. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2016; 15 (4): 7–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-7-12 (in Russian).

10. *Lomova N.A., Kan N.E., Donnikov A.E. i dr.* Clinical and molecular genetic predictors of the realization of congenital infection in newborns with intrauterine development delay. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 8 (in Russian).

11. *Kuiper-Makris C., Selle J., Alejandre Alcazar M.A. et al.* Perinatal Nutritional and Metabolic Pathways: Early Origins of Chronic Lung Diseases. *Frontiers in Medicine* 2021; 8 (FEB): 667315. DOI: 10.3389/fmed.2021.667315.

12. *Audette M.C., Kingdom J.C.* Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2018; 23 (2): 119–125. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.004.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 10.10.2022
Одобрена: 20.10.2022
Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ частоты врожденных пневмоний у новорожденных от матерей группы высокого риска / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.В. Загребельная, Л.Ю. Гогель, Т.В. Кочергаева, Н.М. Дремлюга // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 28–37. DOI: 10.17816/pmj39628-37

Please cite this article in English as: Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Zagrebelnaya N.V., Gogel L.Yu., Kochergaeva T.V., Dremlyuga N.M. Analysis of congenital pneumonia incidence in newborns from high-risk mothers. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 28-37. DOI: 10.17816/pmj39628-37

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научная статья
УДК 618.17-055.2-021.2: 612.433'62
DOI: 10.17816/pmj39638-53

НОРМОГОНАДОТРОПНЫЕ РАССТРОЙСТВА МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Е.А. Сандакова [1], И.Г. Жуковская[2]*

[1]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[2]Ижевская государственная медицинская академия, Россия

NORMOGONADOTROPIC MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN REPRODUCTIVE PERIOD. CLINICAL LECTURE

E.A. Sandakova[1], I. G. Zhukovskaya[2]*

[1]E.A. Vagner Perm State Medical University,
[2]Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Проанализировать и обобщить имеющиеся литературные данные о нормогонадотропных нарушениях менструальной функции в репродуктивном периоде для определения патогенетических подходов к лечению нарушений менструальной функции, бесплодия, невынашивания беременности и связанных с ними патологических процессов. Большинство нарушений менструальной функции (76 %) обусловлено функциональными нарушениями гипоталамуса, изменениями ритма и амплитуды секреции гонадотропных гормонов, которые не сопровождаются изменением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) – нормогонадотропного нарушения менструальной функции (НМФД).

Материалы и методы. Систематический обзор отечественной и зарубежной литературы.

Результаты. В клинической лекции представлены современные данные о физиологии регуляции репродуктивной системы, особенностях менструальной функции в норме и патологии; определены

© Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., 2022
тел. +7 922 505 61 41
e-mail: zhoukovskaya@mail.ru
[Сандакова Е.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2; Жуковская И.Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии].

© Sandakova E.A., Zhukovskaya I. G., 2022
tel. +7 922 505 61 41
e-mail: zhoukovskaya@mail.ru
[Sandakova E.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2; Zhukovskaya I.G. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology].

нормогонадотропные расстройства, продемонстрированы их клинические формы, механизмы формирования гипоталамической дисфункции, а также предопределяющие, триггерные, способствующие факторы, формирующие нормогонадотропные расстройства; описаны клинические особенности больных с указанной патологией, а также алгоритмы лечебных подходов в виде тактики «ступенчатого типа»: устранение сопутствующих факторов, профилактика триггерных механизмов, базисная адаптогенная и ситуационная терапия, приводящая к восстановлению овуляции, реализация репродуктивных планов и улучшение качества жизни таких больных более чем в 90 % случаев.

Выводы. Констатировано, учитывая многообразие механизмов формирования нормогонадотропных нарушений менструальной функции, что лечение таких пациенток является комплексной задачей, требующей детального изучения состояния женского здоровья, формирования правильного клинического диагноза, разработки персонифицированных лечебных программ на длительный срок. .

Ключевые слова. Уровни регуляции репродуктивной системы, нормогонадотропные нарушения менструальной функции, репродуктивный период.

Objective. To analyze and summarize the available literature data regarding the normogonadotropic menstrual function disorders in the reproductive period for identification of pathogenetic approaches to treatment of menstrual function disorders, sterility, miscarriage and pathological processes associated with them. Most of menstrual function disorders (76 %) are caused by functional hypothalamic disorders, changes in the rhythm and gonadotropic hormone secretion amplitude, which are not accompanied by an altered level of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) – normogonadotropic menstrual function disorders (NMFD).

Materials and methods. Systematic review of native and foreign literature.

Results. The clinical lecture presents the current data on physiology of reproductive system regulation, characteristics of menstrual function in norm and pathology; it defines normogonadotropic disorders, demonstrates their clinical forms, hypothalamic dysfunction-forming mechanisms as well as predetermining, trigger, contributory factors, which form the normogonadotropic disorders; describes clinical features of patients with the above pathology as well as algorithms for therapeutic approaches in the form of "step-type" tactics: elimination of contributory factors, prevention of trigger mechanisms, basic adaptogenic and situational therapy that leads to restoration of ovulation, realization of reproductive plans and improvement of the quality of life among such patients in more than 90 % of cases.

Conclusions. It was stated, taking into account the variety of mechanisms forming normogonadotropic menstrual function disorders, that treatment of such patients is a complex goal, which requires a detailed studying of female health status, forming a proper clinical diagnosis, developing personified medical programs for a long period of time.

Keywords. Reproductive system regulation levels, normogonadotropic menstrual function disorders, reproductive period.

Введение

Нарушения менструальной функции (НМФ) являются одной из самых частых причин обращения женщин к акушеру-гинекологу [1]. НМФ могут быть следствием самых разнообразных заболеваний как органического, так и функционального характера, в равной степени заслуживающих внимания ввиду серьезных последствий: от репродуктивных неудач до снижения продолжительности жизни [2, 3].

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, нарушениям менструальной функции присваивают следующие коды: N91.0. Первичная аменорея; N91.1. Вторичная аменорея; N91.2. Аменорея неуточнённая; N91.3. Первичная олигоменорея; N91.4. Вторичная олигоменорея; N91.5. Олигоменорея неуточнённая; E28.9. Дисфункция яичников неуточнённая.

Понимание того, как устроена репродуктивная система позволяет определять патогенетические подходы к лечению нарушений

менструального цикла, бесплодию, невынашиванию беременности и связанных с ними патологических процессов.

Регуляция менструальной функции

Функционирование репродуктивной системы обеспечивается генетически запрограммированным взаимодействием пяти основных звеньев, каждое из которых регулируется по принципу прямой и обратной, положительной и отрицательной взаимосвязи (рис. 1).

Первым (высшим) уровнем регуляции РС являются кора головного мозга и экстрагипоталамические структуры (лимбическая система, гиппокамп, миндалевидное тело). Различные органические и функциональные изменения в коре и подкорковых структурах могут приводит к нарушению менструального цикла. Под влиянием различных триггеров происходят изменения синтеза, выделения и метаболизма нейротрансмиттеров и нейропептидов, которые обеспечивают продукцию гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса. Важнейшими нейротрансмиттерами являются норадреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, серотонин. К нейропептидам относятся эндорфины, энкефалины, динорфины, нейропептид Y, галанин.

Вторым уровнем регуляции РС является гипоталамус, основное место секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), а именно его зона, представленная группой нейронов, составляющих нейросекреторные ядра: ветромедиальное, дорсомедиальное, аркуатное, супраоптическое, параветрикулярное. Для выработки гонадолиберина, который подобно источнику энергии в электрической цепи, индуцирует циклические процессы в репродуктивной системе, необходимо определенное соотношение и синхронизация

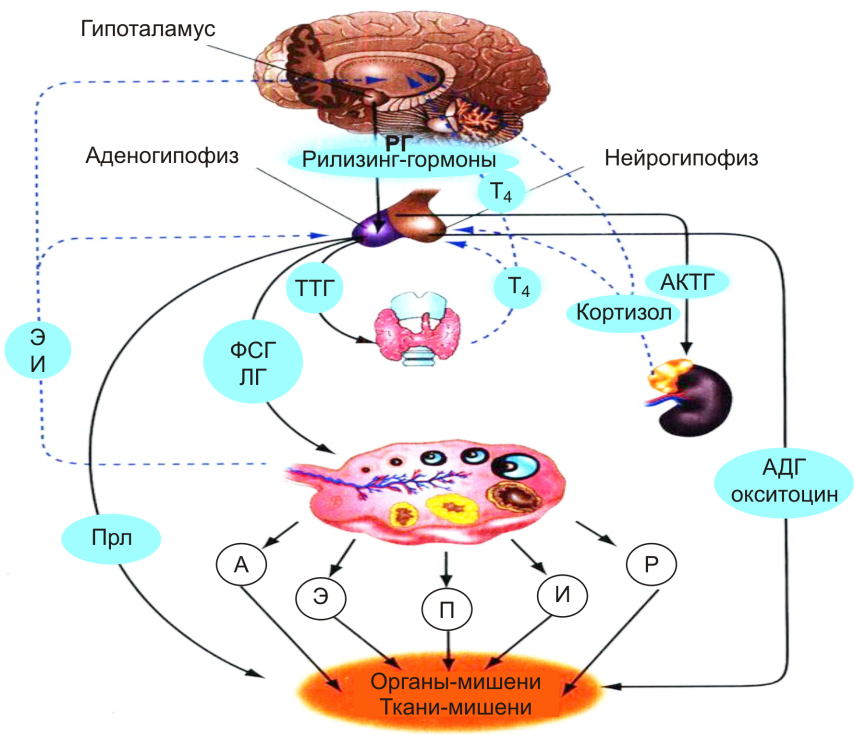


Рис. 1. Основные уровни регуляции репродуктивной системы [4]

различных нейромедиаторов. Секреция гонадотропин-рилизинг-гормона генетически запрограммирована и носит пульсирующий (цирхоральный) характер: пики усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут сменяются 1–3-часовыми интервалами относительно низкой секреторной активности. В зависимости от частоты и амплитуды импульсов ГнРГ, в аденогипофизе происходит преимущественная секреция ЛГ или ФСГ. В регуляции секреции ГнРГ участвуют нейроны, вырабатывающие кисспептины, являющиеся своеобразным «реле» системы репродукции, задающие ей более гибкое управление. Кисспептин и его рецепторы широко экспрессируются в областях, регулирующих секрецию ГнРГ [5]. Нейроны, вырабатывающие кисспептины, напрямую стимулируют секрецию ГнРГ, представляя в гипоталамусе «разрешительные» силы воспроизводства [6]. KiSS1-нейроны протягиваются к ГнРГ-синтезирующей сети незадолго до начала пубертата [7]. В дальнейшем именно через них эстрогены оказывают обратное влияние на ГнРГ-сеть [8]. Популяция KiSS1-ергических нейронов воспринимает сигналы всех типов: в частности эстрогенов и других гормонов, в результате чего происходит настройка секреции ГнРГ [9, 10].

Третьим уровнем регуляции РС является передняя доля гипофиза (аденогипофиз), где секретируются ФСГ, ЛГ, пролактин, а также АКТГ, СТГ, ТТГ. Нормальное функционирование репродуктивной системы возможно лишь при сбалансированном выделении каждого из них. ФСГ стимулирует в яичнике рост фолликулов и созревание яйцеклетки, пролиферацию гранулезных клеток, образование рецепторов ФСГ и ЛГ на поверхности гранулезных клеток, активность ароматаз в зреющем фолликуле, продукцию ингибина, активина и инсулиноподобных факторов роста. ЛГ способствует образованию андрогенов в тека-клетках, обеспечивает овуляцию (совместно с ФСГ), стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы (желтом теле) после овуляции. Пролактин обладает многообразными биологическими эффектами – от участия в регуляции жирового, водно-электролитного баланса, иммуногенеза до формирования поведенческих реакций [11–13]. Его влияние на систему репродукции заключается в контроле секреции прогестерона, участия в поддержании гестации, формировании секреторного аппарата молочной железы и, что особенно важно, обеспечении лактации.

К четвертой ступени регуляции РС относят яичники. Внутри фолликула устанавливается межклеточная коммуникация, предполагающая обмен информацией между ооцитом и его «компаньонами» – гранулезными и тека-клетками посредством ауто- и паракринных взаимодействий. Пул примордиальных фолликулов лоцируется в толще коркового слоя яичника, в то время как антральные фолликулы чаще встречаются в менее жесткой мозговой области. Фолликулогенез – это последовательный процесс клеточной пролиферации и дифференцировки для формирования овуляторного фолликула с параллельно развивающейся физиологической атрезией других фолликулов. В большинстве исследований доказано, что преантральная стадия роста фолликулов гонадотропин-независима, ИФР-1 индуцирует экспрессию рецептора фолликулостимулирующего гормона в гранулезных клетках, повышая гонадотропинчувствительность, а обработка преантральных фолликулов гонадотропинами (ФСГ и ЛГ) способствует их росту до антральной стадии. В отличие от примордиальных, преантральные фолликулы на начальной стадии обладают рецепторами к ФСГ и по мере роста становятся все более гонадотропин-чувствительными [14]. Стадии роста фолликулов представлены на рис. 2.

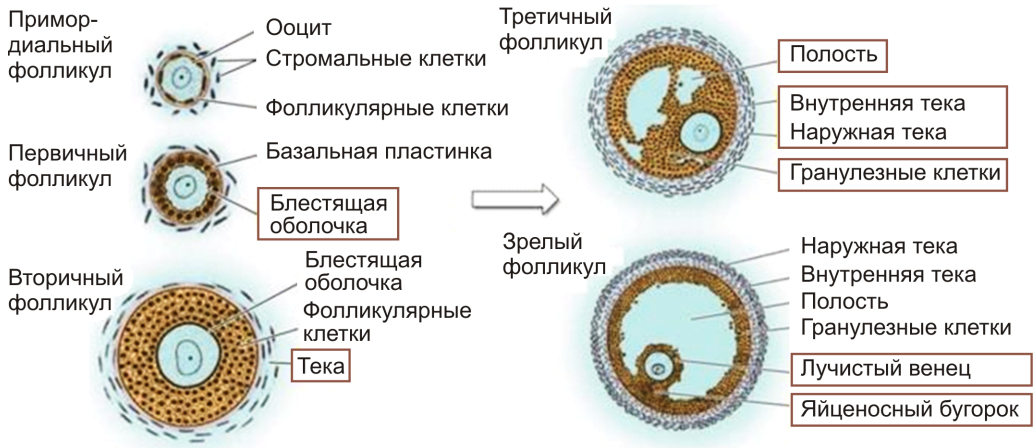


Рис. 2. Стадии развития фолликулогенеза

В фолликулогенезе выделяют три стадии роста. 1. *Первая стадия роста* – от примордиальных до преантральных фолликулов (диаметром 1–4 мм) является гормононезависимой; продолжается 3–4 месяца. В первичных преантральных фолликулах имеется один слой гранулезных клеток, ооцит начинает увеличиваться, появляются тека-клетки. Вторичные преантральные фолликулы характеризуются 2–8 слоями клеток гранулезы и полностью сформированным слоем клеток тека. На этой стадии важную роль в фолликулогенезе играет ИПФР-I (инсулиноподобный фактор роста), ТФР-β (трансформирующий фактор роста). 2. *Вторая стадия* характеризуется ростом преантральных фолликулов до стадии антральных фолликулов, занимает около 70 суток и происходит в присутствии минимальных концентраций ФСГ. На этой стадии важную роль также играют ИПФР-I, ТФР-β и АМГ. Антральные фолликулы имеют в центре полость, заполненную жидкостью, их диаметр к началу менструального цикла составляет 3–4 мм (определяются при УЗИ в любой день менструального цикла), они обладают тенденцией к быстрому росту в ранней фолликулярной фазе. 3. *Третья стадия* – селекция (отбор) доминантного фолликула и его созревание, длится около 20 дней, является ФСГ-зависимой. Когорта антральных фолликулов на 25–26-й дни предыдущего цикла под действием увеличивающейся концентрации ФСГ вступает в дальнейший рост, достигая 5–6 мм на 2–5-й дни менструального цикла, из них формируется один доминантный фолликул диаметром 18–20 мм, овулирующий под воздействием пика ЛГ [15]. Овариальные гормоны, представленные эстрогенами, прогестероном и андрогенами, находятся в крови на 90 % в связанном состоянии. Эстрогены подразделяются на три фракции различной активности: эстрадиол, эстриол, эстрон, биологически активен из которых эстрадиол, наименее – эстрон. Количество половых гормонов меняется на протяжении менструального цикла, что определяется активностью гранулезных клеток. По мере роста фолликула увеличивается синтез всех половых гормонов, преимущественно эстрогенов. В период от овуляции до начала менструации к эстрогенам присоединяется прогестерон, выделяемый клетками желтого тела. Андрогены выделяются в яичнике межуточными клетками и тека-клетками, их уровень на протяжении менструального цикла не меняется. Помимо стероидных гормонов, яичники выделяют и другие

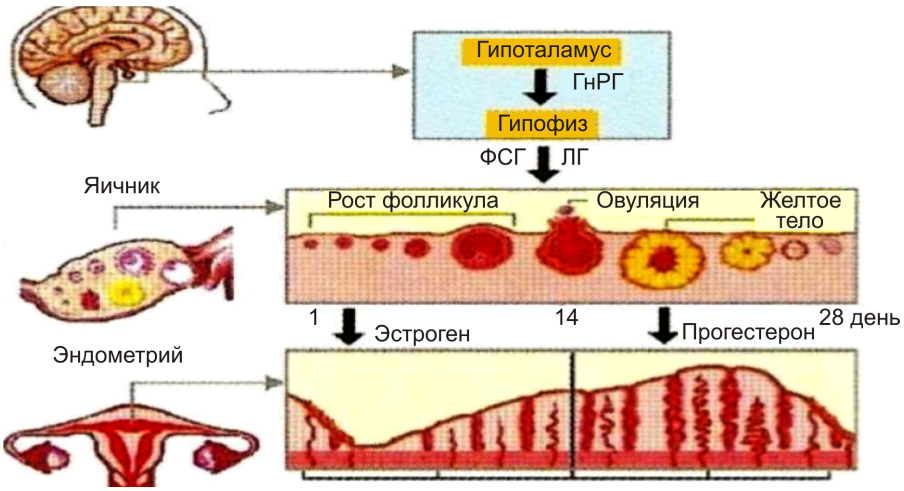


Рис. 3. Иерархический характер изменений в репродуктивной системе

биологически активные соединения: простагландины, окситоцин, вазопрессин, релаксин, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста-1 и -2, простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2, коллагеназа, окситоцин, релаксин, участвующие в фолликулогенезе и овуляции.

Пятый уровень РС представлен органами-мишенями для половых гормонов – маткой, маточными трубами, слизистой оболочкой влагалища, в которых происходят циклические процессы – в первую очередь, эндометрий, функциональный слой которого претерпевает структурные и морфофункциональные изменения, среди которых выделяют три фазы: десквамацию, пролиферацию и секрецию (рис. 3). Половые стероиды также оказывают существенное влияние на состояние других органов, где представлены рецепторы к ним, – молочных желез, волосяных фолликулов, костей, жировой ткани, ЦНС, сердечно-сосудистой системы и других [16].

Циклическое функционирование репродуктивной системы обеспечивается также работой других периферических эндокринных желез (надпочечников, щитовидной железой), которые находятся в тесной взаимосвязи с ней.

Нормальное функционирование репродуктивной системы обеспечивает адекватное половое развитие, характерные для женщины фенотипические черты, способность к зачатию, вынашиванию беременности и деторождению на протяжении всего репродуктивного периода, а также ощущение психологического комфорта и самореализации. Расстройства регуляции репродуктивной системы в различных ее звеньях проявляются множеством патологий: нарушение менструальной функции – от аменореи до аномальных маточных кровотечений, бесплодие, невынашивание, расстройства метаболических процессов, косметологические и психологические проблемы. Известно, что параметры менструальной функции являются важными показателями здоровья женщины, в первую очередь репродуктивного.

Менструальная функция: норма и патология

Характеристика менструальной функции в норме и при патологи представлена в таблице [17].

Регулярные (циклические) нарушения менструальной функции чаще бывают свя-

заны с органической патологией матки (миома, эндометриоз, полип эндометрия). Нарушения менструального ритма, то есть расстройства регулярности, частоты менструаций отражают, как правило, гипоталамическую дисфункцию. Индивидуальная вариабельность менструального цикла у женщины зрелого репродуктивного возраста не должна превышать 7 дней: увеличение ее может наблюдаться при становлении менструальной функции – в течение первых 2 лет после менархе и во время угасания функции яичников – в периоде менопаузального перехода [2, 18].

Характеристики менструальной функции (FIGO, 2018)

Параметр	Норма	Аномалия
Частота	Отсутствие (нет кровотечения) = аменорея	
	Редкие (> 38 дней)	
	Нормальные (≥ 24, но ≤ 38 дней)	
	Частые (< 24 дней)	
Длительность	**Нормальные (≤ 8 дней)**	
	Длительные (> 8 дней)	
Регулярность	**Регулярное изменение (от самого короткого до самого длинного ≤ 7–9 дней)**	
	Нерегулярные (от самого короткого до самого длинного ≥ 8–10 дней)	
Объем кровопотери (определяется пациенткой)	Скудные	
	Нормальные	
	Обильные	

В зависимости от уровня гонадотропных гормонов нарушения менструальной функции (чаще всего это относится к аменорее) подразделяют на три группы: гипергонадотропные, гипогонадотропные и нормогонадотропные. ***Гипергонадотропные состояния*** в репродуктивном возрасте характеризуются дефицитом овариальных гормонов вследствие генетических, хромосомных аутоиммунных, ферментных нарушений. ***Гипогонадотропные состояния*** (снижение ЛГ или ФСГ менее 3,0 МЕ/л) чаще связаны с генетически обусловленными или приобретенными поражениями гипоталамуса и / или гипофиза [19]. Большая часть нарушений менструальной функции (76 %) [20] обусловлена функциональными гипоталамическими расстройствами, изменениями ритма, амплитуды секреции гонадотропных гормонов, не сопровождающимися изменением уровня ФСГ, ЛГ – нормогонадотропными нарушениями менструальной функции.

НОРМОГОНАДОТРОПНЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Основным патогенетическим звеном формирования нормогонадотропных нарушений менструальной функции (ННМФ) являются центральные нейромедиаторные изменения, приводящие к расстройству секреторного кода ГнРГ гипоталамусом, что ведет к снижению частоты и амплитуды импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также соотношения ФСГ и ЛГ. Содержание остальных тропных гормонов гипофиза у пациенток с ННМФ соответствует нормальным показателям, и это позволяет исключить патологию гипофиза и гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ).

ННМФ могут проявлять себя аритмией, олигоменореей, аменореей, ациклическим аномальным маточным кровотечением и, как правило, сопровождаются нарушением овуляции. Важно подчеркнуть, что часто нарушения менструального ритма – аритмия, олигоменорея, аменорея рассматривают отдельно, в то время как они могут быть проявлением единого патологического процесса, могут переходить из одной формы в другую, наблюдаясь последовательно на разных этапах жизни у одной и той же женщины (рис. 4).

Олигоменорея (раньше широко использовался термин «опсоменорея») – является доминирующим типом нарушений менструального ритма, составляя 71 % от всех

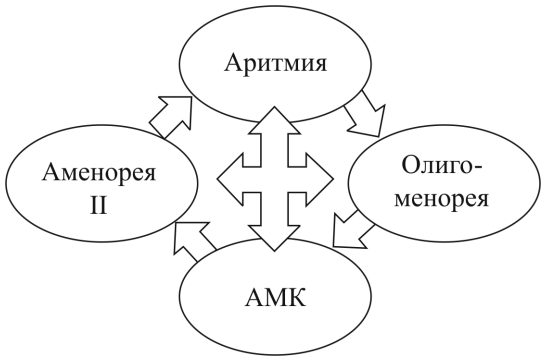


Рис. 4. Клинические формы нормогонадотропных нарушений менструальной функции

Рис. 5. Механизмы, формирующие дисфункцию гипоталамуса [10, 23]

ННМФ [21]. Реже регистрируется вторичная аменорея (22 % в структуре ННМФ), а также ациклические аномальные маточные кровотечения (7 %). Частота олигоменореи в последние годы существенно возросла [22].

Нарушение нейромедиаторного баланса, вследствие которого возникает ННМФ, могут возникать в силу различных причин – стресса, воспалительного процесса различной локализации, дефицита энергии, связанного с несбалансированным питанием, голоданием или ожирением, дисфункцией щитовидной железы. Ожирение, по меткому выражению А.С. Горелышева, это «голод среди изобилия»; поскольку сопровождается лептинорезистентностью, инсулинорезистентностью на уровне гипоталамуса, делая его рефрактерным к ощущению насыщения (рис. 5).

Выключение овуляции и олигоменорея или аменорея в значительной части рассматривается как компенсаторная реакция, поскольку в условиях стресса, в широком понимании этого слова представляющего угрозу гомеостазу, для сохранения жизнеобеспечения других функциональных систем подавляется репродуктивная функция [10, 24]. Механизмы, формирующие дисфункцию гипоталамуса, проявляющие себя нарушениями менструального ритма, многообразны (рис 5.): гиперкортизолемия как результат стрессовой реакции, повышение провоспалительных цитокинов в связи с острой и хронической инфекцией, гипотироксинемия, гиперпролактинемия, энергодефицит, возникающий вследствие нерационального питания или перегрузок. На работе аркуатного асциллятора также сказывается дефицит энергии, связанный с неправильным питанием – голоданием (образуется большое количество нейропептида Y, вызывающего чувство голода, который снижает ГнРГ) или при ожирении – в условиях избытка питания, когда гипоталамус не реагирует на посылы к насыщению.

Велика роль и тиреоидной системы в регуляции секреции ГнРГ: у каждой третьей пациентки с ННМФ регистрируется манифестный или субклинический гипотиреоз [21]. Отдельно следует отметить повышение уровня пролактина, которое возникает как результат вовлечения в стрессовую реакцию дофаминергических нейронов, что, в свою очередь, является фактором, подавляющим продукцию кисспептина [23]. Уровень пролактина, даже находящийся в пределах референсного интервала, более 350 мМЕ/л

может свидетельствовать о наличии стрессовых влияний [24].

Клинических факторов, формирующих ННМФ, достаточно много, их можно разделить на три группы: предопределяющие, триггерные, способствующие.

Предопределяющие – процессы, оказывающие неблагоприятное влияние на этапах формирования РС, программирующие регуляторную слабость церебральных эндокриновегетативных структур: ранний токсикоз у матери, большой вес плода при рождении, нейроинфекции в период становления менструальной функции, детские психогении, операции, влияющие на иммунную систему, – тонзиллэктомия, аденоидэктомия, аппендэктомия, спленэктомия.

Триггерные – события, «запускающие» ННМФ на фоне уже имеющейся дизрегуляторной предрасположенности, – роды, аборты, гормональная контрацепция, смена климата, нервно-психические нагрузки, голодание, острая психогения.

Способствующие – факторы, «облегчающие запуск» ННМФ на фоне имеющейся регуляторной дефицитарности церебральных вегетативных структур, – гипотиреоз, хронические очаги инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические актуальные психогении.

С позиции сегодняшних представлений о генезе ННМФ можно говорить о наличии *генетических* и *эпигенетических* факторов. В настоящее время получены данные о генетической предрасположенности к ННМФ, выделены гены, ответственные за регуляцию репродуктивной системы: гены дофамина D2 и гена рецептора дофамина D4, ген серотонинового рецептора 5-HT2A [25]; ген FMR1 контроля над формированием овариального резерва и другие [26]. А в качестве эпигенетических факторов можно рассматривать вышеперечисленные триггерные и способствующие воздействия [10, 27].

Клинические особенности пациенток с ННМФ

Нарушения менструального ритма у двух третей женщин начинаются с менархе, то есть первичны, у одной трети – манифестируют после периода нормальных менструаций. Для пациенток с НМФ характерна высокая частота экстрагенитальной патологии: вегетативной дистонии, ожирения, артериальной гипертензии, патологии тиреоидной системы, ЛОР-заболеваний, желудочно-кишечных расстройств. Сопутствующая гинекологическая патология, как правило, представлена хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и влагалища, нередко протекающими стерто и трудно поддающимися лечению.

«Клинические портреты» пациенток с ННМФ отличаются большой вариабельностью. Для успеха лечения чрезвычайно важно отобразить этот портрет в полном клиническом диагнозе, который позволит определить объем и последовательность лечебных мероприятий. Примером диагноза у пациентки с ННМФ может служить следующее заключение: *(нормогонадотропная) гипоталамическая аменорея II. Ановуляция. Бесплодие II смешанного генеза. Хронический сальпингит в стадии ремиссии. Бактериальный вагиноз. Метаболический синдром. Ожирение I степени (ИМТ 34,6). Артериальная гипертензия I ст., 1-й ст., риск 3. Диффузный зоб I ст. Гипотиреоз. Хронический декомпенсированный тонзиллит.* В качестве предопределяющего фактора в данном случае может выступать генетически детерминированная несостоятельность гипоталамической регуляции; в качестве способствующих факторов – гипотиреоз, ожирение, хронические очаги инфекции – декомпенсированный тонзиллит, хронический сальпингит, бактериальный вагиноз. Исходя из комплексного клинического диагноза, возможно создать персонифициро-

ванную лечебно-профилактическую программу по восстановлению менструальной функции и овуляции, опираясь на принципы лечебной тактики при ННМФ.

Принцип лечения женщин с ННМФ базируется на необходимости способствовать «запуску» собственных механизмов, регулирующих менструальный цикл. При этом не должен подавляться синтез собственных гонадотропных гормонов и овариальных гормонов. Учитывая генетическую предрасположенность к НМФ, врожденную несостоятельность гипоталамической регуляции, эти пациентки требуют «пожизненного наблюдения», индивидуальных программ лечения, последовательного проведения оздоравливающих мероприятий, а также системности их применения.

Алгоритм лечебных подходов к таким пациенткам может быть представлен в виде «ступенчатой» тактики (рис. 6).

Устранение способствующих факторов предполагает модификацию образа жизни – увеличение физической активности, рациональное питание; отказ от курения, компенсацию функции щитовидной железы (как правило, лечение гипотиреоза), санацию экстрагенитальных очагов инфекции (в частности это может быть санация ЛОР-органов), устранение метаболических нарушений (снижение массы тела), лечение хронических воспалительных заболеваний женской половой сферы, восстановление вагинальной и/или кишечной микробиоты при их нарушении, ликвидация микронутриентных дефицитов.

Предупреждение возможных пусковых механизмов: модификация образа жизни, рациональная контрацепция, реабилитация после родов, исключение голодания, частой смены климата, гиперинсоляции, работы в ночную смену (исключение джетлага), командировок на дальние расстояния со сменой часовых поясов.

Базовая адаптогенная терапия – это периодическое проведение курсов лечения, направленных на устранение гипоталамической дисфункции: включающих препараты нейрометаболического действия, физиотерапию, витамины группы В. В случае наличия функциональной гиперпролактинемии, которая может сопровождать ННМФ, целесообразна фитотерапия с применением *Vitex agnus-castus*. Важную роль

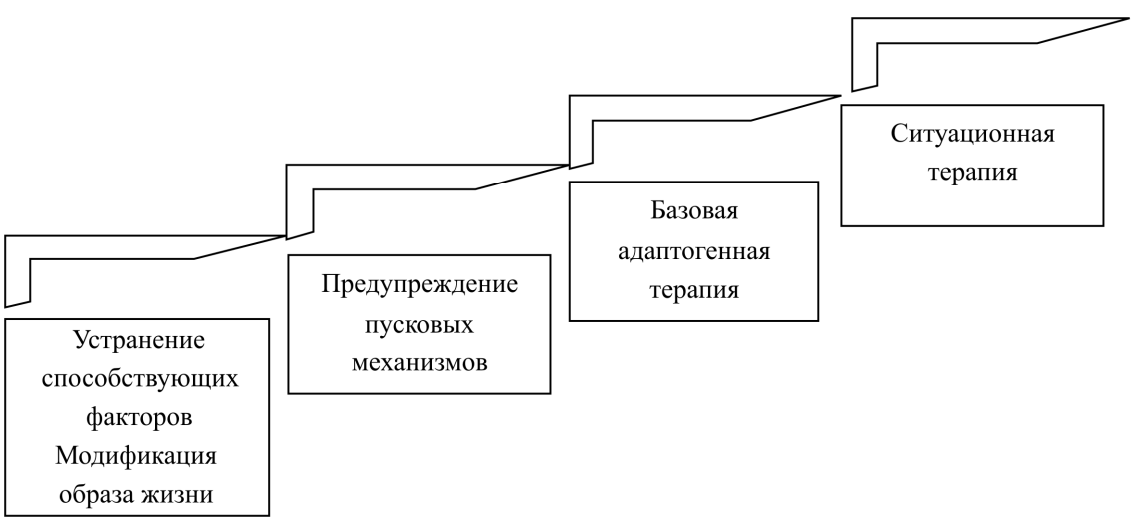


Рис. 6. «Ступенчатая» тактика терапии при ННМФ

играет ликвидация обменно-эндокринных расстройств. При этом, несмотря на наличие коморбидности, требующей использования различных препаратов, необходимо избегать полипрагмазии. Важно подчеркнуть, что при ННМФ, нецелесообразно применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), поскольку они подавляют секрецию ФСГ и ЛГ, могут вызывать синдром гиперторможения яичников, способствовать гиперпролактинемии, проявлению скрытой инсулинорезистентности, увеличению риска тромбозов, усугублению депрессии [28–32].

В ряде случаев возникает необходимость в ***ситуационной терапии*** – оказание помощи при аномальных маточных кровотечениях; стимуляция овуляции при бесплодии.

Назначение гестагенов в циклическом режиме можно рассматривать как «прогестероновый костыль» в условиях нарушенной овуляции. Основная задача такой терапии – профилактика гиперпластических процессов эндометрия, обусловленных прогестеронодефицитным состоянием. В первом случае гестагены могут назначаться с 11-го по 25-й день цикла, во втором – с 5-го по 25-й. Длительность назначения – период, необходимый для восстановления цикличности функционирования репродуктивной системы, как правило, составляет 6 месяцев. Используются гестагены, не подавляющие овуляцию (дидрогестерон в дозе не более 30 мг, микронизированный прогестерон не более 200 мг). Гестагены в соответствии с инструкцией можно использовать для лечения аномальных маточных кровотечений, поскольку они прекращают индуцированный эстрогенами рост эндометрия [33, 34]; стабилизируют сосудистую сеть эндометрия и блокируют неограниченный рост сосудов; оказывают гемостатическое и антифибринолитическое действие (через PAI-1); тормозят активность матриксных металлопротеиназ. Важным свойством препаратов прогестерона (в частности дидрогестерона) является его противовоспалительный эффект [35].

Системная последовательная терапия приводит к восстановлению овуляции, реализации репродуктивных планов и улучшению качества жизни таких пациенток. При использовании «ступенчатой» терапии удается более чем в 90 % случаев уменьшить или устранить экстрагенитальные жалобы, снизить массу тела более чем у половины женщин, страдающих ожирением или избытком массы тела, оптимизировать менструальную функцию, а у одной трети пациенток полностью нормализовать ее. Важно отметить, что результаты лечения при данной стратегии зависят от двух слагаемых: с одной стороны, от квалификации врача, а с другой – от стремления, усилий и терпения самой пациентки.

Выводы

Таким образом, лечение пациенток с ННМФ – это сложная, многогранная задача, требующая детального изучения состояния здоровья женщины, постановки единого клинического диагноза, разработки персонифицированных лечебных программ на достаточно длительный период времени.

Четверть века назад профессор А.П. Зильбер, сравнивая две модели медицины – западную и восточную, писал: «... к сожалению, медленного, но надежного восстановления ауторегуляции функций западной медицине некогда было ждать: ликвидация главных симптомов, воздействие на одну функцию, нарушение которой бросается в глаза, стало на определенном этапе развития медицины ведущим принципом...», «... главной целью восточной медицины было неторопливое

восстановление ауторегуляции функций средствами, близкими к природе, чтобы не повредить организм каким-нибудь ускоренным или агрессивным методом лечения... Естественное восстановление гармонии и ауторегуляции функций требует времени и терпения, а не кавалерийского налета медицинских джигитов» [36]. Данное утверждение как никогда актуально сейчас при экстраполяции этих двух подходов к ведению женщин с ННМФ.

Библиографический список

1. *Колода Ю.А., Раевская О.А., Яцышина Д.В.* Найти иголку в стоге сена. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников: информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens 2021; 20.

2. *Кузнецова И.В.* Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла. Медицинский совет 2019 (13): 16–27.

3. *Wang Y.X., Arvizu M., Rich-Edwards J.W., Stuart J.J., Manson J.E., Missmer SA., Pan A., Chavarro J.E.* Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. BMJ 2020; 30 (371): m3464. DOI: 10.1136/bmj.m3464.

4. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019; 704.

5. *Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Айламазян Э.К.* Значение кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы. Журнал акушерства и женских болезней 2016; LXV (6): 4–17.

6. *Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Шмаков Р.Г.* Кисспептин и репродуктивная система. Доктор. Ру 2017; 3 (132): 73–78.

7. *Clarkson J., Herbison A.E.* Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. Endocrinology 2006; 147 (12): 5817–5825.

8. *Smith J.T.* Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression in sheep and rodents: comparative aspects. Peptides 2009; 30 (1): 94–102.

9. *Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L., Rance N.E.* Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92 (7): 2744–50. DOI: 10.1210/jc.2007-0553.

10. *Горелышев А.С., Кузнецова И.В.* Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. Акушерство и гинекология. Спецвып.: Актуальные вопросы эндокринной гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2015 (5): 7–12.

11. *Калинченко С.Ю.* Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции. М.: Практическая медицина 2010; 96.

12. *Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С.* Гиперпролактинемия. Российский медицинский журнал 2016; 22 (5): 250–259. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259.

13. *Иванова Г.П., Горобец Л.Н.* Психологические особенности и спектр психологических расстройств у больных аутоиммунным тиреодитом. Российский психиатрический журнал 2010; 1: 25–35.

14. Ма*рченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е.* Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности функции яичников. Гинекология 2020; 22 (5): 57–60.

15. *Подзолкова Н.М.* Нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде. Медицинский совет 2014; 9: 44–49.

16. *Баисова Б.И.* Гинекология: учебник. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 432.

17. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2018; 143 (3): 393–408.

18. *Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Гусев Д.В., Марченко Л.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Чернуха Г.Е.* Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации 2021; 57.

19. *Catherine M. Gordon, Kathryn E. Ackerman, Sarah L. Berga, Jay R. Kaplan, George Mastorakos, Madhusmita Misra, M. Hassan Murad, Nanette F. Santoro, Michelle P. Warren* Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2017; 102 (5): 1413–1439.

20. *Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л.* Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд., исправ. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014; 736.

21. *Сандакова Е.А.* Дизрегуляторные нарушения менструальной функции: патогенетическая связь между тиреодным и иммунным статусом, пути коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2000; 35.

22. *Андреева В.О., Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Латынин А.Н., Петров Ю.А., Заводнов О.П.* Роль мелатонина и ингибина в патогенезе олигоменореи у девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2020; 16 (3): 56–63.

23. *Kaiser U.B.* Hyperprolactinemia and infertility: new insights. J Clin Invest. 2012; 122 (10): 3467–8.

24. *Хаджиева Н.К., Кузнецова И.В.* Лечение нарушений менструального ритма у женщин со стресс-зависимой гипоталамической дисфункцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020; 19 (2): 11–16.

25. *Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю.* Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией. Гинекология 2018; 20 (1): 16–21.

26. *Андреева В.О., Аперян А.В., Петров Ю.А.* Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетических маркеров в генезе олигоменореи у подростков. Репродукт. здоровье детей и подростков 2019; 15 (4): 25–32.

27. *Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., Батырова З.К.* Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2014; 3: 23–26.

28. *Плавинский С.Л., Баринова А.Н., Озолиня Л.А.* Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019; 18 (6): 92–99.

29. *Smith N.K., Jozkowski K.N., Sanders S.A.* Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. J Sex Med. 2014; 11: 462–470.

30. *Стеняева Н.Н.* Репродуктивный возраст: проблемы сексуальности и контрацепция. Гинекология. Эндокринология. 2014; 12 (100): 25–28.

31. *Черипко М.В., Иванов И.И., Попова-Петросян Е.В., Прочан Е.Н.* Клинические аспекты приема оральных контрацептивов. ТМБВ 2017; 3–1.

32. *Аксенова А.В., Соснова Е.А.* Предикторы развития синдрома гиперторможения гонадотропной функции гипофиза после длительного приёма комбинированных оральных контрацептивов. Архив акушерст-

ва и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва 2018; 5 (4): 197–201.

33. *Lockwood C.J.* Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. Menopause. New York 2011; 18 (4): 408.

34. *Kuhl H.* Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005; 8 (1): 3–63.

35. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Галицкая С.А., Юргель И.С.* Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. Гинекология 2009; 11 (5): 9–15.

36. *Зильбер А.П.* Этика и закон МКС. Петрозаводск: Петрозаводский гос. ун-т 1998; 560.

References

1. Finding a needle in a haystack. Differential diagnosis of ovarian dysfunction: news bulletin. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens 2021; 20 (in Russian).

2. *Kuznetsova I.V.* Possibilities of nonhormonal correction of disorders of menstrual cycle. *Meditsinskiy sovet* 2019 (13): 16–27 (in Russian).

3. *Wang Y.X., Arvizu M., Rich-Edwards J.W., Stuart J.J., Manson J.E., Missmer S.A., Pan A., Chavarro J.E.* Menstrual cycle re-gularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 30: 371: m3464. DOI: 10.1136/bmj.m3464.

4. Gynecology. National manual: brief edition. Moscow: GEOTAR-Media 2019; 704 (in Russian).

5. *Yarmolinskaya M.I., Ganbarli N.F., Aylamazyan E.K.* The significance of kisspeptin in regulating the function of the reproductive system. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2016; LXV (6): 4–17(in Russian).

6. *Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Gusev D.V., Shmakov R.G.* Kisspeptin and the reproductive system. *Doktor.Ru* 2017; 3 (132): 73–78 (in Russian).

7. *Clarkson J., Herbison A.E.* Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2006; 147 (12): 5817–5825.

8. *Smith J.T.* Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression in sheep and rodents: comparative aspects. *Peptides* 2009; 30 (1): 94–102.

9. *Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L., Rance N.E.* Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (7): 2744–50. DOI: 10.1210/jc.2007-0553

10. *Gorelyshev A.S., Kuznetsova I.V.* Menstrual cycle and energy "policy" of hypothalamus. *Akusherstvo i ginekologiya. Spetsvyp.: Aktual'nye voprosy endokrinnoy ginekologii. Effektivnaya farmakoterapiya* 2015; 5: 7–12 (in Russian).

11. *Kalinchenko S.Yu.* A step forward in the treatment of hyperprolactinemia: selected lectures. Moscow: Prakticheskaya meditsina 2010; 96 (in Russian).

12. *Sebko T.V., Kheydar L.A., Koneeva S.S.* Hyperprolactinemia. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 22 (5): 250–259. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259 (in Russian).

13. *Ivanova G.P., Gorobets L.N.* Psychological features and the range of mental disorders in patients with autoimmune thyroiditis. *Rossiyskiy psikhiatricheskiy zhurnal* 2010; 1: 25–35 (in Russian).

14. *Marchenko L.A., Mashaeva R.I., Chernukha G.E.* Contemporary views on the early stages of folliculogenesis and mechanisms of the development of premature ovarian failure. *Ginekologiya* 2020; 22 (5): 57–60 (in Russian).

15. *Podzolkova N.M.* Disorders of menstrual cycle in the reproductive period. *Meditsinskiy sovet* 2014; 9: 44–49 (in Russian).

16. *Baisova B.I.* Gynecology: textbook. Ed. by Savel'eva G.M., Breusenko V.G. Moscow: GEOTAR-Media 2018; 432 (in Russian).

17. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018; 143(3): 393–408.

18. *Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Gusev D.V., Marchenko L.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Chernukha G.E.* Amenorrhea and oligomenorrhea. *Clinical guidance* 2021; 57 (in Russian).

19. *Catherine M. Gordon, Kathryn E. Ackerman, Sarah L. Berga, Jay R. Kaplan, George Mastorakos, Madhusmita Mi-sra, M. Hassan Murad, Nanette F. Santo-ro, Michelle P. Warren*, Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Meta-bolism* 2017; 102 (5): 1413–1439.

20. *Podzolkova N.M., Glazkova O.L.* Symptom, syndrome, diagnosis. Differential diagnosis in gynecology. 3rd ed., rev. and supp. Moscow: GEOTAR-Media 2014; 736 (in Russian).

21. *Sandakova E.A.* Dysregulatory disorders of menstrual function: pathogenetic association between thyroid and immune status, ways of correction: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 2000; 35 (in Russian).

22. *Andreeva V.O., Botasheva T.L., Rymashevskiy A.N., Latynin A.N., Petrov Yu.A., Zavodnov O.P.* The role of melatonin and inhibin in the pathogenesis of oligomenorrhea in teenage females. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2020; 16 (3): 56–63 (in Russian).

23. *Kaiser U.B.* Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest*. 2012; 122 (10): 3467–8.

24. *Khadzhieva N.K., Kuznetsova I.V.* Treating disorders of menstrual rhythm in women with stress dependent hypothalamus dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2020; 19 (2): 11–16 (in Russian).

25. *Chernukha G.E., Gusev D.V., Tabeeva G.I., Prilutskaya V.Yu.* Pathophysiological peculiarities of the development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa. *Ginekologiya* 2018; 20 (1): 16–21 (in Russian).

26. *Andreeva V.O., Aperyan A.V., Petrov Yu.A.* Clinical and diagnostic value of molecular-genetic markers in oligomenorrhea genesis in teenagers. *Reprodukt. zdorov'e detey i podrostkov* 2019; 15 (4): 25–32 (in Russian).

27. *Borisenko M.Yu., Uvarova E.V., Batyrova Z.K.* Clinical and pathogenic peculiarities of secondary amenorrhea in normogonadotropic teenage females. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2014; 3: 23–26 (in Russian).

28. *Plavinskiy S.L., Barinova A.N., Ozolinya L.A.* Unwanted sequela of using hormonal drugs. Analysis of pharmacoepidemiological studies and databases of spontaneous reports. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2019; 18 (6): 92–99 (in Russian).

29. *Smith N.K., Jozkowski K.N., Sanders S.A.* Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. *J Sex Med*. 2014; 11: 462–470.

30. *Stenyaeva N.N.* Reproductive age: sexuality problems and contraception. *Ginekologiya. Endokrinologiya* 2014; 12 (100): 25–28 (in Russian).

31. *Cheripko M.V., Ivanov I.I., Popova-Petrosyan E.V., Prochan E.N.* Clinical aspects of taking oral contraceptives. *TMBV* 2017; 3–1 (in Russian).

32. *Aksenova A.V., Sosnova E.A.* Predictors of the development of the syndrome of hyperinhibition of gonadotropic function of pituitary gland after prolonged intake of combined oral contraceptives. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* 2018; 5 (4): 197–201 (in Russian).

33. *Lockwood C.J.* Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. Menopause. New York 2011; 18 (4): 408.

34. *Kuhl H.* Pharmacology of estro-gens and progestogens: influence of dif-ferent routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8 (1): 3–63.

35. *Torshin I. Yu., Gromova O.A., Sukhikh G.T., Galitskaya S.A., Yurgel' I.S.* Molecular mechanisms of dydrogesterone (Duphaston). Genome-wide study of transcription effects of progesterone, androgen and estrogen receptors. *Ginekologiya* 2009; 11 (5): 9–15 (in Russian).

36. *Zil'ber A.P.* Ethics and the law of MKS. Petrozavodsk: Petrozavodskiy gos. un-t 1998; 560 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 27.11.2022
Одобрена: 02.12.2022
Принята к публикации: 05.12.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сандакова, Е.А. Нормогонадотропные расстройства менструальной функции в репродуктивном периоде: клиническая лекция / Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 38–53. DOI: 10.17816/pmj39638-53

Please cite this article in English as: Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. Normogonadotropic menstrual function disorders in reproductive period. Clinical lecture. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 38-53. DOI: 10.17816/pmj39638-53

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья
УДК 618.2: 578.834.1: 616.9
DOI: 10.17816/pmj39654-61

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

А.В. Романовская*, Е.В. Михайлова, Н.Е. Денисюк, Д.А. Тяпкина
Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Россия

EFFICACY OF ENTEROSORPTION IN TREATMENT OF COVID-19 IN PREGNANT WOMEN

A.V. Romanovskaya*, E.V. Mikhailova, N.E. Denisyuk, D.A. Tyapkina
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

Цель. Оптимизация лечения беременных со среднетяжелой формой COVID-19 путем включения сорбента в комплексную терапию.
Материалы и методы. Беременные женщины ($n = 87$) со сроком гестации 30 недель и более были разделены на две группы. Группа 1 ($n = 42$) получала стандартное лечение COVID-19. Группа 2 ($n = 45$) получала дополнительно препарат кремния диоксид коллоидный. Оценивались показатели эндотоксикоза: концентрации С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), молекул средней массы (МСМ). Оценивалось течение беременности и осложнения родов.
Результаты. В пиковой стадии заболевания у пациенток 2-й группы уровень МСМ был на 0,43 опт. ед. ниже, СРБ – на 7,1 мг/л ниже, IL-6 – на 2,3 нг/мл ниже, чем у женщин 1-й группы. В группе 2 реже диагностировалась анемия, задержка роста плода, угрожающие преждевременные роды, фетоплацентар-

© Романовская А.В., Михайлова Е.В., Денисюк Н.Е., Тяпкина Д.А., 2022
тел. +7 905 323 03 02
e-mail: annavictorovna@mail.ru
[Романовская А.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета; Михайлова Е.В. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии имени Н.Р. Иванова; Денисюк Н.Е. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета; Тяпкина Д.А. – студент].

© Romanovskaya A.V., Mikhailova E.V., Denisyuk N.E., Tyapkina D.A., 2022
tel. +7 905 323 03 02
e-mail: annavictorovna@mail.ru
[Romanovskaya A.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty; Mikhailova E.V. – MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases and Polyclinic Pediatrics named after N.R. Ivanov; Denisyuk N.E. – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty; Tyapkina D.A. – student].

ная недостаточность, многоводие и маловодие; средняя масса плода была на 256 г больше, средний рост плода – на 2,4 см больше, чем в группе 1. В группе 2 родилось меньше детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени.
Выводы. Добавление к стандартному лечению беременных женщин с среднетяжелой формой COVID-19 кремния диоксид коллоидного способствует снижению уровня эндогенной интоксикации, что проявляется положительной динамикой.
Ключевые слова. Беременность, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, лечение, энтеросорбция.

Objective. To optimize the treatment of pregnant women with a moderate form of COVID-19 by including a sorbent in complex therapy.
Materials and methods. Pregnant women ($n = 87$) with a gestational term of 30 weeks or more were divided into 2 groups. Group 1 ($n = 42$) received standard treatment for COVID-19. Group 2 ($n = 45$) received an additional preparation of colloidal silicon dioxide. The following endotoxemia indicators were assessed: concentrations of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), medium mass molecules (MMM). The course of pregnancy and complications of childbirth were evaluated.
Results. At the peak stage of the disease, in patients of group 2 the level of MMM was 0,43 opt. units lower, CRP – 7.1 mg / l lower, IL-6 – 2.3 ng / ml lower than in women of group 1.
Anemia, fetal growth retardation, threatening preterm birth, fetoplacental insufficiency, polyhydramnios and oligohydramnios was diagnosed rarely in group 2; the average fetal weight was 256 g more, the average fetal height was 2.4 cm more than in group 1. In group 2, there were fewer children with moderate and severe asphyxia.
Conclusions. The addition of colloidal silicon dioxide to the standard treatment of pregnant women with a moderate form of COVID-19 helps to reduce the level of endogenous intoxication, which is manifested by positive dynamics.
Keywords. Pregnancy, COVID-19, new coronavirus infection, treatment, enterosorption.

Введение

В конце 2019 г. мировое медицинское сообщество столкнулось с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которая достигла в 2020 г. масштабов пандемии [1]. Особую группу населения, требующую повышенного внимания, составляют беременные вследствие того, что пневмония занимает третье место в структуре непрямых причин материнской смертности [1, 2]. Она стремительно прогрессирует от очаговой до диффузной двусторонней, что быстро приводит к гипоксемической дыхательной недостаточности [2].

Но легкие, к сожалению, не единственный орган, который поражает SARS-CoV-2. В патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы, в том числе и желудочно-кишечный тракт. Причина заключается в массивной экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 в железистых клетках желудка, эндотелиальных клетках сосудов, энтероцитах тонкой кишки, эпителии прямой кишки. Происходит тяжелое поражение кишечника с нарушением структурных элементов его стенки, разобщением межклеточных взаимодействий [3].

COVID-19 может осложнить течение беременности, вызывая респираторный дистресс-синдром, преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности, перинатальные потери [2, 4–6].

Ведущее место в патогенезе новой коронавирусной инфекции занимает интоксикационный синдром, степень выраженности которого определяет тяжесть течения заболевания, возникновение осложнений и исход заболевания [7]. В большинстве случаев место накопления токсинов – желудочно-кишечный тракт [8]. Использование энтеросорбентов, например кремния диоксида коллоидного, может способствовать снижению интоксикации и соответственно улучшать прогноз заболевания.

В литературе на момент написания статьи не было найдено ни одного источника, в котором бы описывалось использование энтеросорбции у беременных женщин с COVID-19. Однако присутствуют примеры эффективного лечения гестозов за счет выведения эндотоксинов [9] и интоксикационного синдрома различных генезов [10–12].

Цель исследования – оптимизация лечения беременных со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции путем включения сорбента в комплексную терапию.

Материалы и методы исследования

На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 10») проведено исследование. В 2022 г. обследовано 87 беременных женщин, срок беременности которых составлял 30 недель и более, и были сформированы две группы. В группу 1 вошли 42 пациентки (средний возраст – 32,2 [24,0; 39,0] г.), которым назначали стандартное лечение согласно 4-й версии методических рекомендаций по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции [2]. Группу 2 составили 45 беременных женщин (средний возраст – 31,0 [22,0; 40,0] г.), которые кроме стандартного лечения получали препарат кремния диоксид коллоидный. Данный препарат назначался при поступлении в стационар в виде водной суспензии в дозе 0,1 г/кг *per os* три раза в день за час до еды, курсом 10–12 дней.

В обеих группах исследовали показатели эндотоксикоза. Клинические – продолжительность лихорадочного периода, тахикардии, слабости, головной боли, и гематологические – лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу, отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ).

Исследовали показатели эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным методом на нефелометре Bering Marburg GmbH, Dade (Германия – США) согласно протоколу производителей. Для определения концентрации интерлейкина-6 (IL-6) – набор реагентов фирмы Eurogenetics (Бельгия). Концентрацию молекул средней массы (МСМ) в крови определяли экстракционно-спектрофотометрическим способом в модификации Н.И. Габриелян и соавт., 1984 [13]. Измерение проводили на спектрофотометре СФ-46 в УФ-свете при длине волны 280 нм. Уровень МСМ выражали в единицах, количественно равных показателям экстинкции.

Также проводилась оценка течения беременности. Учитывалось наличие или отсутствие: анемии и степени ее выраженности, задержки роста плода, угрозы преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности; оценивалось количество околоплодных вод и осложнения родов. Учитывали результаты кардиотокографии, допплеровского исследования до лечения и после, фетометрические показатели новорожденных в обеих группах.

Этические аспекты: учитывая основные положения Хельсинкской декларации, комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России одобрен протокол исследования № 08 от 01.03.2022.

Все результаты проведенных исследований были подвергнуты статистическому анализу с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), посредством которого определяли критерий Стьюдента, значи-

мость различий, проводили расчет средней и ошибки средней арифметической ($M \pm SD$) в случае нормального распределения признаков. Использовали критерий Шапиро – Уилка для уточнения нормальности распределения, все изучаемые и описываемые в данной работе параметры имели распределение, близкое к нормальному. Также вычисляли абсолютные и относительные частоты (% от общего числа наблюдений) для качественных показателей, Значимость различий (p) определяли параметрическим критерием достоверности (t). При сравнении качественных признаков в несвязанных группах использовали метод кросс-табуляции с применением критерия χ^2. Критический уровень значимости в исследовании принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При сравнении 1-й и 2-й группы установлено, что статистически значимых различий по срокам гестации, возрасту пациенток, наличию и характеру эстрагенитальной патологии и степени тяжести новой коронавирусной инфекции не было, группы практически идентичны.

Сравнение продолжительности клинических проявлений интоксикации в группах 1 и 2 показало, что продолжительность гипертермии у беременных женщин, принимавших кремния диоксид коллоидный, в среднем была меньше на 2,4 дня, тахикардии – на 2,2 дня, слабости – на 2,1 дня, головной боли – на 1,7 дня, чем у пациенток, получавших стандартное лечение. Причем различия между группой 1 и 2 статистически значимы ($p = 0,043$, $p = 0,021$, $p = 0,038$, $p = 0,048$ соответственно).

При изучении гематологических индексов интоксикации и биохимических маркеров у групп с различной методикой лечения установлено, что энтеросорбция оказывает положительное влияние на процесс детоксикации. Так, в пиковой стадии заболевания у женщин, принимавших кремния диоксид коллоидный, уровень МСМ был в среднем на 0,43 опт. ед. и СРБ на 7,1 мг/л ниже, чем в группе 1. А значения IL-6 – на 2,3 нг/мл ниже у пациенток группы 2, чем у женщин, получавших стандартное лечение. Причем различия статистически значимы, что отражено в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика анализов больных в зависимости от методов лечения в пиковой стадии заболевания ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа, $n = 42$	2-я группа, $n = 45$	p
МСМ, опт. ед.	0,88 ± 0,13	0,45 ± 0,17	0,047
СРБ, мг/л	72,4 ± 1,15	65,3 ± 2,23	0,006
ЛИИ, усл. ед.	5,6 ± 0,21	5,5 ± 0,11	0,674
ОНЛ	6,5 ± 0,68	7,3 ± 0,75	0,432
IL-6, нг/мл	36,4 ± 1,21	32,1 ± 1,32	0,019

Примечание: p – значимость различий между группой 1 и 2. МСМ – молекулы средней массы. СРБ – С-реактивный белок. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации. ОНЛ – отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам. IL-6 – интерлейкин-6.

Уровень гематологических индексов интоксикации (ЛИИ, ОНЛ) не имел статистически значимых различий между группами, однако их средние значения в группе принимавших кремния диоксид коллоидный были несколько ниже, чем у пациенток, получавших только стандартное лечение.

Таким образом, применение препарата кремния диоксид коллоидного способствует более быстрому выведению эндотоксинов из организма, снижая продолжительность их негативного влияния, что доказывает как уменьшение клинических проявлений эндогенной интоксикации, так и улучшение лабораторных данных в двух сравниваемых группах.

Таблица 2

Осложнения беременности у различных групп в зависимости от методики лечения, *n* (%)

Осложнение		1-я группа, $n = 42$	2-я группа, $n = 45$	p
Патология беременности	Анемия легкой степени	12 (28,6)	5 (11,1)	0,041
	Анемия средней степени	8 (19,1)	2 (4,4)	0,033
	Задержка роста плода	10 (23,8)	3 (6,7)	0,026
	Угроза преждевременных родов	11 (26,2)	4 (8,9)	0,033
	Фетоплацентарная недостаточность	12 (28,6)	4 (8,9)	0,018
	Многоводие	15 (35,7)	7 (15,6)	0,031
	Маловодие	14 (33,3)	5 (11,1)	0,013
Осложнения родов	Преждевременные роды	6 (14,9)	6 (13,3)	0,898

Примечание: p – значимость различий между группами 1 и 2.

При оценке течения беременности и наличия ее осложнений установлено, что в группе 2 они встречались реже, что отражено в табл. 2.

В группе 2 анемия легкой степени наблюдалась на 17,5 % реже, анемия средней степени тяжести на 14,7 % реже, чем в группе 1, причем различия статистически значимы. У женщин, получавших кремния диоксид коллоидный, задержка внутриутробного роста плода встречалась реже на 17,1 %, угрожающие преждевременные роды, потребовавшие госпитализации, – на 17,3 % реже, фетоплацентарная недостаточность – на 19,7 %, многоводие – на 20,1 %, а маловодие – на 22,2 %, причем различия статистически значимы для всех приведенных выше параметров. А вот преждевременные роды происходили примерно с одинаковой частотой в обеих группах.

При сопоставлении полученных результатов кардиотокографии при поступлении в стационар статистически значимых различий между исследованными группами не было выявлено ($p = 0,568$). После проведенного стандартного курса лечения COVID-19 и гипоксии плода у пациенток, получавших дополнительно кремния диоксид коллоидный, нормальные показатель кардиотокографии были отмечены на 16,5 % чаще ($p = 0,035$), начальные признаки гипоксии – на 15,1 % ($p = 0,046$), выраженные признаки гипоксии – на 22,2 % ($p = 0,013$) и угроза гибели плода – в 3 раза реже ($p = 0,015$), чем у женщин, получавших стандартное лечение.

При сопоставлении полученных результатов допплеровского исследования при поступлении в стационар статистически значимых различий между исследованными группами не было выявлено ($p = 0,073$). После проведенного курса лечения в группе 2 отсутствие признаков нарушения кровотока зафиксировано на 21,1 % чаще, чем в группе 1 ($p = 0,016$). Начальные признаки нарушения и более серьезные нарушения кровотока встречались с одинаковой частотой в обеих группах ($p = 0,679$ и $p = 0,084$ соответственно). Так, нарушение кровотока IБ степени зафиксировано в группе 1 чаще на 25,4 % ($p = 0,016$), II степени – на 27,9 % ($p = 0,013$), чем в группе 2. А нарушение кровотока III степени зафиксировано у одной пациентки, получавшей стандартное лечение, и отсутствовало в группе женщин, получавших дополнительно кремния диоксид коллоидный.

При сравнении фетометрических показателей новорожденных в исследованных группах также были выявлены статистически значимые различия. Так, средняя масса плода была на 256 г больше в группе 2 ($p = 0,015$),

средний рост плода – на 2,4 см больше ($p = 0,028$), чем у пациенток группы 1. Средняя масса плаценты у пациенток, получавших кремния диоксид коллоидный, на 15 г. превышала таковую в группе 1 ($p = 0,049$), а площадь плаценты – на 13,9 см^2 была больше ($p = 0,038$).

При исследовании состояния новорожденных в сравниваемых группах также выявлены статистически значимые различия, что представлено в табл. 3.

Таблица 3

Состояние новорожденных в различных группах пациенток, *n* (%)

Сроки от рождения	Оценка, балл	1-я группа, $n = 42$	2-я группа, $n = 45$	p
1-я минута	1–3	2 (4,8)	0 (0)	0,139
	4–5	17 (40,5)	2 (4,4)	0,001
	6–7	4 (9,5)	13 (28,9)	0,023
	8–10	19 (45,2)	30 (66,7)	0,045
Через 5 мин	1–3	0 (0)	0 (0)	1,000
	4–5	17 (40,5)	0 (0)	0,001
	6–7	2 (4,8)	10 (22,2)	0,019
	8–10	23 (54,8)	35 (77,8)	0,023

Примечание: p – значимость различий между группами 1 и 2.

На первой минуте после рождения в удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Апгар 8–10 баллов) в группе 2 родилось детей больше на 21,5 %, в легкой степени асфиксии (6–7 баллов) – на 19,4 % больше, причем различия статистически значимы. А в средней степени асфиксии (4–5 баллов) родилось детей в группе 1 на 36,1 % больше, чем в группе 2, различия статистически значимы; в состоянии в тяжелой асфиксии (1–3 балла) – на 4,8 % больше, чем в группе 2, однако различия статистически незначимы. Через 5 мин после рождения удовлетворительное состояние зафиксировано более чем у 70 % новорожденных у женщин в группе 2, что на 23 % больше, чем в группе 1, причем различия статистически значимы. В состоянии асфиксии легкой степени – на 17,4 % больше в группе 2, чем в группе 1, различия также статистически значимы. А вот в состоянии асфиксии средней тяжести в группе 2 детей не было, и в состоянии тяжелой асфиксии новорождённых не было ни в одной группе.

Выводы

1. Беременные менее толерантны к респираторным инфекциям, в том числе и к COVID-19, что приводит к тяжелому течению заболевания вплоть до летального исхода. Поэтому в условиях продолжающейся пандемии необходимо искать методы защиты матери и плода для улучшения исходов беременности.

2. Добавление к стандартному лечению кремния диоксида коллоидного, абсолютно безопасного для беременных, способствует снижению уровня эндогенной интоксикации больных новой коронавирусной инфекцией в среднетяжелой форме, что проявляется положительной динамикой как клинической симптоматики, так и лабораторной диагностики синдрома эндогенной интоксикации.

3. Снижая интоксикационную нагрузку на организм, значительно уменьшается негативное воздействие коронавирусной инфекции на течение беременности и внутриутробное состояние плода.

Библиографический список

1. *Адамян Л.В., Конышева О.В., Ляшко Е.С., Казначеева Т.В., Фаттахова Д.Н., Горбачева Е.Ю., Вечорко В.И.* Особенности родовспоможения в условиях коронавирусной инфекции. Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Организация работы в условиях многопрофильного стационара: руководство для врачей. Под ред. В.И. Вечорко. М: Практика 2020; 242–253. DOI 10.51833/9785898161804_242.

2. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Версия 4 (05.07.2021), available at: https://clck.ru/32UBmC

3. *Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н.* Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник Российской академии медицинских наук 2015; 70 (6): 640–650. DOI: 10.15690/vramn564.

4. *Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G., Xia S., Zhou W.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.

5. *Романовская А.В., Малюгина Т.Н., Михайлова Е.В., Малинина Н.В., Железников П.А., Чудакова Т.К., Сердюков А.Ю., Раскина Е.Е., Бурова О.С., Денисюк Н.Е.* Особенности течения новой коронавирусной инфекции и эффективность использования назального интерферона у беременных с COVID-19 и новорожденных с перинатальным контактом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2021; 20 (6): 65–71. DOI 10.20953/1726-1678-2021-6-65-71.

6. *Михайлова Е.В., Бурова О.С., Денисюк Н.Е., Романовская А.В.* Новая коронавирусная инфекция у новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2022; 67 (4): 242.

7. *Меньшикова С.В., Кетова Г.Г., Попилов М.А.* Малоизвестные свойства полисорба МП (диоксида кремния коллоидного). Главный врач Юга России 2018; 1 (59): 32–34.

8. *Юлиш Е.И., Кривущев Б.И.* Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации. Здоровье ребенка 2011; 4 (31): 76–81.

9. *Полянцева Е.П., Яговкина Н.В.* Метод энтеросорбции в лечении гестоза. Вятский медицинский вестник 2009; 1: 48–49.

10. *Торчинов А., Кузнецов В., Цахилова С., Остаева Л., Сарахова Д., Кравцова М.* Эффективность включения энтеросорбентов в терапию эндогенной интоксикации при гестозе. Врач 2013; 7: 69–71.

11. *Щекина М.И., Панчук М.С.* Аспекты применения энтеросорбентов при интоксикациях различного генеза в амбулаторной практике. Медицинский совет 2013; 3–1: 67–71.

12. *Вершинин А.С., Бычковских В.А., Смирнов Д.М.* Применение энтеросорбента «Полисорб МП» (кремния диоксида коллоидного) в комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом (обзор литературы). Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура 2013; 13 (3): 125–129.

13. *Габриэлян Н.И., Липатова В.И.* Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лабораторное дело 1984; 3: 138–140.

References

1. *Adamyan L.V., Kony`sheva O.V., Lyashko E.S., Kaznacheeva T.V., Fattaxova D.N., Gorbacheva E.Yu., Vechorko V.I.* Features of obstetric care in conditions of coronavirus infection. Diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii. Organizaciya raboty` v usloviyax mnogoprofil`nogo stacionara: Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. V.I. Vechorko. Moscow: Praktika 2020; 242–253. DOI 10.51833/9785898161804_242 (in Russian).

2. Organization of medical care for pregnant women, women in childbirth, puerperas and newborns with a new coronavirus infection COVID-19: methodological recommendations. Version 4 (07/05/2021), available at: https://clck.ru/32UBmC (in Russian).

3. *Podoprigora G.I., Kafarskaya L.I., Bajnov N.A., Shkoporov A.N.* Bacterial transloca-

tion from the intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk* 2015; 70 (6): 640–650. DOI 10.15690/vramn564 (in Russian).

4. *Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G., Xia S., Zhou W.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.

5. *Romanovskaya A.V., Malyugina T.N., Mixajlova E.V., Malinina N.V., Zheleznikov P.A., Chudakova T.K., Serdyukov A.Yu., Raskina E.E., Burova O.S., Denisyuk N.E.* Features of the course of a new coronavirus infection and the effectiveness of the use of nasal interferon in pregnant women with COVID-19 and newborns with perinatal contact. *Voprosy` ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2021.20 (6): 65–71. DOI 10.20953/1726-1678-2021-6-65-71 (in Russian).

6. *Mixajlova E.V., Burova O.S., Denisyuk N.E., Romanovskaya A.V.* New coronavirus infection in newborns. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2022; 67 (4): 242 (in Russian).

7. *Men`shikova S.V., Ketova G.G., Popilov M.A.* Little-known properties of Polysorb MP (colloidal silicon dioxide). *Glavny`j vrach Yuga Rossii* 2018; 1 (59): 32–34 (in Russian).

8. *Yulish E.I., Krivushhev B.I.* Enterosorption method in the treatment of intoxication syndrome. *Zdorov`e rebenka* 2011; 4 (31): 76–81 (in Russian).

9. *Polyanceva E.P., Yagovkina N.V.* Enterosorption method in the treatment of preeclampsia. *Vyatskij medicinskij vestnik* 2009; 1: 48–49 (in Russian).

10. *Torchinov A., Kuzneczov V., Czaxilova S., Ostaeva L., Saraxova D., Kravczova M.* The effectiveness of the inclusion of enterosorbents in the treatment of endogenous intoxication in preeclampsia. *Vrach* 2013; 7: 69–71 (in Russian).

11. *Shhekina M.I., Panchuk M.S.* Aspects of the use of enterosorbents for intoxication of various origins in outpatient practice. *Medicinskij sovet* 2013; 3–1; 67–71 (in Russian).

12. *Vershinin A.S., By`chkovskix V.A., Smirnov D.M.* The use of the enterosorbent Polysorb MP (colloidal silicon dioxide) in the complex therapy of various pathological conditions accompanied by endotoxicosis (literature review). *Vestnik Yuzhno-Ural`skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdravooxranenie, fizicheskaya kul`tura* 2013; 13 (3): 125–129 (in Russian).

13. *Gabrie`lyan N.I., Lipatova V.I.* Experience in using the indicator of average blood molecules for diagnosing nephrological diseases in children. *Laboratornoe delo* 1984; 3: 138–140 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 30.10.2022
Одобрена: 11.11.2022
Принята к публикации: 30.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эффективность энтеросорбции при лечении COVID-19 у беременных / А.В. Романовская, Е.В. Михайлова, Н.Е. Денисюк, Д.А. Тяпкина // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 54–61. DOI: 10.17816/pmj39654-61

Please cite this article in English as: Romanovskaya A.V., Mikhailova E.V., Denisyuk N.E., Tyapkina D.A. Efficacy of enterosorption in treatment of Covid-19 in pregnant women. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 54-61. DOI: 10.17816/pmj39654-61

Научная статья
УДК 004.588
DOI: 10.17816/pmj39662-70

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА «АНТРОПОМОРФНЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ РОБОТ» С ЭЛЕМЕНТАМИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ИМИТАЦИИ ВРАЧЕБНЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ И КОММУНИКАЦИИ «ВРАЧ – ПАЦИЕНТ»

Н.Б. Асташина[1]*, А.А. Байдаров[1], С.Д. Арутюнов[2], А.А. Южаков[3], А.Н. Кокоулин[3], К.Р. Валихметова[1], П.В. Майоров[1, 3], А.М. Шамарина[1], П.В. Лазарьков[1], А.С. Вронский[1], Я.Н. Харах[2]

[1]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[2]Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
[3] Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия

© Асташина Н.Б., Байдаров А.А., Арутюнов С.Д., Южаков А.А., Кокоулин А.Н., Валихметова К.Р., Майоров П.В., Шамарина А.М., Лазарьков П.В., Вронский А.С., Харах Я.Н., 2022

тел. +7 912 884 04 40
e-mail: astashina.nb@mail.ru

[Асташина Н.Б. (*контактное лицо) – заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, доктор медицинских наук, доцент; Байдаров А.А. – проректор по информационным технологиям и инновационному развитию, заведующий кафедрой медицинской информатики и управления медицинскими системами, кандидат технических наук; Арутюнов С.Д. – заведующий кафедрой цифровой стоматологии, доктор медицинских наук, профессор; Южаков А.А. – заведующий кафедрой «Автоматика и телемеханика», доктор технических наук, профессор; Кокоулин А.Н. – доцент кафедры «Автоматика и телемеханика», кандидат технических наук; Валихметова К.Р. – ординатор кафедры ортопедической стоматологии; Майоров П.В. – преподаватель кафедры медицинской информатики и управления медицинскими системами, аспирант кафедры «Автоматика и телемеханика»; Шамарина А.М. – специалист кафедры медицинской информатики и управления медицинскими системами; Лазарьков П.В. – преподаватель кафедры медицинской информатики и управления медицинскими системами; аспирант кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Вронский А.С. – аспирант кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, кандидат медицинских наук; Харах Я.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры цифровой стоматологии].

© Astashina N.B., Baydarov A.A., Arutyunov S.D., Yuzhakov A.A., Kokoulin A.N., Valikhmetova K.R., Mayorov P.V., Shamarina A.M., Lazarkov P.V., Vronsky A.S., Kharakh Ya.N., 2022

tel. +7 912 886 04 20
e-mail: astashina.nb@mail.ru

[Astashina N.B. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry; Baydarov A.A. – Candidate of Technical Sciences, Deputy Rector for Informational Technologies and Innovative Development, Head of the Department of Medical Informatics and Medical Systems Management; Arutyunov S.D. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Digital Dentistry; Yuzhakov A.A. – Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Automatics and Telemechanics; Kokoulin A.N. – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Automatics and Telemechanics; Valikhmetova K.R. – resident, Department of Orthopedic Dentistry; Mayorov P.V. – Lecturer of the Department of Medical Informatics and Medical Systems Management, postgraduate student of the Department of Automatics and Telemechanics; Shamarina A.M. – specialist, Department of Medical Information and Medical Systems Management; Lazarkov P.V. – Lecturer of the Department of Medical Information and Medical Systems Management, postgraduate student of the Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Vronsky A.S. – Candidate of Medical Sciences, postgraduate student of the Department of Surgery with Course of Cardiovasclar Surgery and Invasive Cardiology; Kharakh Ya.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Digital Dentistry Department].

DEVELOPMENT OF "ARTIFICIAL INTELLECT BASED DENTAL ANDROID SYSTEM" FOR SIMULATION OF MEDICAL MANIPULATIONS AND DOCTOR-PATIENT COMMUNICATION

N.B. Astashina[1]*, A.A. Baydarov[1], S.D. Arutyunov[2], A.A. Yuzhakov[3], A.N. Kokoulin[3], K.R. Valikhmetova[1], P.V. Mayorov[1,3], A.M. Shamarina[1], P.V. Lazarkov[1], A.S. Vronsky[1], Ya.N. Kharakh[2]

[1]E.A. Vagner Perm State Medical University,
[2]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
[3]Perm National Research Polytechnic University, Russian Federation

Цель. Создание оригинального мультифункционального сервисного антропоморфного робота, оснащенного элементами искусственного интеллекта и встраиваемого в систему сетевого обучения. Инициативной междисциплинарной группой исследователей, в созданном консорциуме вузов, реализуется проект, направленный на разработку роботизированного комплекса «Антропоморфный стоматологический робот», обладающего элементами искусственного интеллекта, воспроизводящего реальный клинический стоматологический прием.

Материалы и методы. Комплекс разработан на базе антропоморфного (человекообразного) робота, в функционал которого введена система искусственного интеллекта различной направленности.

Результаты. Факторами, расширяющими диапазон применимости комплекса, увеличивающими его реалистичность в процессе обучения, являются использование конструктива с высокой степенью подобия и внедрение развитой сенсорики в фантомных зубах и челюсти, в частности: зубы представляют собой гетерогенные объекты из полимерных материалов, имеющие различные физико-механические характеристики, что характерно для естественного зуба (эмаль и дентин), со встроенными датчиками контакта, термическим датчиком для считывания параметров нагревания зуба в процессе препарирования, для отработки навыков профилактики ожога «пульпы»; «умная» челюсть, состоящая из нескольких независимых секторов, содержит в себе тензодатчики, позволяющие определить усилие, приложенное к той или иной части челюсти.

Выводы. Возможность аудиовизуальной коммуникации с роботом позволяет осуществлять сценарный подход к обучению в ходе голосового общения. Разрабатываемый комплекс – это инновационное решение современных задач подготовки врачебных кадров в стремительно формирующейся цифровой образовательной среде на всех этапах медицинского образования.

Ключевые слова. Фантомы, симуляторы, образовательная платформа, искусственный интеллект, нейросеть, практические умения, роботизированный комплекс.

Objective. The study is aimed at designing an inventive, multifunctional artificial intellect based anthropomorphic service robot, which could be integrated into an online learning system. An interdisciplinary research group in the framework of a newly formed university consortium is implementing a project in order to develop an artificial intellect based robotized Dental Android System able to simulate an actual clinical dental appointment.

Materials and methods. The system is based on an android (humanoid) robot comprising a multifunctional artificial intellect system. The factors, expanding the applicability range of the system and elevating its realistic basis in the course of learning are the use of a high-similarity construction, and introduction of a well-developed sensorics in the model teeth and jaw, in particular: – the teeth have the form of heterogeneous objects made of polymer materials with different stress-related characteristics typical for a natural tooth (enamel and dentin) with embedded contact sensors, a thermal sensor to read tooth heating parameters in the course of preparation for the purpose of training pulp burn prevention skills; – the smart jaw comprises several independent sectors and load cells allowing to determine the force applied to any part of the jaw.

Results. Possibility of audiovisual communication with the robot allows to implement a scenario approach to learning in the course of vocal communication.
Conclusions. The system being developed is an innovative solution of current goals of medical staff training in the rapidly emerging digital educational medium throughout the entire medical education process.
Keywords. Models, simulators, educational platform, artificial intellect, neuronet, working knowledge, robotized system.

Введение

Применение специальных моделей, имитирующих органы и тело человека в целом или частично, именуемых «фантом», позволяет смоделировать лечебный процесс и в разной степени эффективности обеспечить отработку определенных практических умений.

Симуляция клинических ситуаций на искусственных моделях челюстей и возможность неоднократного повторения отдельных операций позволяют приобрести мастерство, которое обеспечивает профессиональный уровень врача-стоматолога.

Для освоения пропедевтических навыков по стоматологии традиционно используются фантомы, представляющие собой отдельные удаленные естественные или пластмассовые зубы, которые фиксируются в гипсовых моделях или на специальных устройствах нижней и верхней челюстей. Подобные модели удерживаются студентами в руках в процессе выполнения практических упражнений. Недостатком фантомов, сформированных из удаленных зубов, являются сложности, связанные с обработкой и хранением биоматериала, а пластмассовых зубов – несоответствие их физико-механических свойств характеристикам естественных зубов. Отдельным элементом имитации стоматологического пациента являются фантомные челюсти и зубы, спецификация которых зависит от задач по формированию профессиональных умений и навыков.

Базой современных цифровых симуляционных комплексов являются системы, основная структура которых – фантомы головы, выполненные из пластмассы и металла, в которые введены модели челюстей с искусственными зубами (рис. 1).

Рис. 1. Современные фантомные комплексы, установленные в аудитории для отработки мануальных умений и навыков МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Подобные комплексы далеки от реалий клинического стоматологического приема. Развитие современных технологий производства предоставляет возможность симуляции практически любого стоматологического врачебного мануального навыка, а используемые материалы обеспечивают максимально приближенные к реальности тактильные ощущения.

Стремительно развивающиеся цифровые технологии внедряются практически во все сферы деятельности человека, в том числе и в образование.

Разработка и использование в медицинской практике робототехнических симуляторов с функцией дополненной и виртуальной реальности является свершившимся фактом. Производимые робот-ассистированные системы для целей образования [1] могут быть классифицированы следующим образом:

– роботы-симуляторы, использующие дополненную и виртуальную реальность для препарирования зубов: DentSim 5,0, PerioSim, SimEx CDS-100, IDEA (Individual dental education assistant), Simodont Dental Trainer [2];

– роботы, физически имитирующие пациента: Dentaroid, Simroid [3];

– хирургические роботы-симуляторы: PUMA 200, PUMA 560 [4], «Леонардо», «Лео» [5], Kobra [6].

При этом создание отечественного эффективного симулятора, максимально приближенного к физическому образу пациента, является актуальной задачей и требует дополнительных исследований, связанных с применением искусственного интеллекта (ИИ) и последних достижений робототехники.

Материалы и методы исследования

В качестве основы для создания антропоморфного стоматологического робота (АСР) избрана платформа Promobot Robo-C. Компоненты разрабатываемого комплекса изображены на схеме (рис. 2). В центре схемы представлена робот-антропоморфная платформа. В полости рта робота расположены «умные» зубы, оснащенные датчиками температуры и контакта, встроенные в «умную челюсть» с тензодатчиками, а также четыре камеры. Комплекс включает в себя программное обеспечение с лингвистической базой и сценариями кейсов. Для запуска сценариев и настройки робота имеется панель управления, а для трансляции изображения с камер и показаний с датчиков используется панель-монитор. Для обеспечения работы комплекс должен быть подключен к сети Интернет.

Рис. 2. Функциональная схема комплекса «Антропоморфный стоматологический робот»

При разработке роботизированного комплекса «Антропоморфный стоматологический робот» (АСР) для реализации цели по введению в его структуру элементов искусственного интеллекта, созданию «умной» челюсти и «умных» зубов использована иерархическая (многоэтапная) оптическая система обработки нескольких сотен изображений полостей на фантомных зубах и зубах, препарированных под искусственную коронку. В ходе работы создана система распознавания по принципу «от грубого к точному», где на первом этапе происходит локализация помеченного и обработанного зуба по первой модели нейронной сети и из исходного кадра вычленяется соответствующий фрагмент. На втором этапе выполнен анализ правильности результатов обработки с помощью модели второй нейронной сети, обученной на сотнях правильных и ошибочных примеров.

При формировании нейронной сети подготовлена база данных, которая представляет собой большой конгломерат фотографий отдельных зубов с нанесенными метками, препарированных зубов, а также разметка (аннотирование), указывающая на расположение и контуры объектов, которые должна распознавать нейросеть. Нами рассмотрены два варианта отработки мануальных навыков (кейса): препарирование зуба под коронку и лечение кариеса. Для обоих вариантов был собран уникальный набор данных, размечены сотни фотографий корректно выполненной манипуляции и сотни работ, выполненных с отклонением от нормы.

Распознавание и оценка правильности выполнения препарирования оцениваются по следующим параметрам:

– правильность формы препарированной полости зуба;

– глубина препарирования, определяемая по снимку результата;

– время выполнения задания;

– для оценки правильности выполнения задания по лечению каналов зуба может быть использован «умный зуб», оснащенный датчиками глубины препарирования, температурным датчиком и механизмом подачи подкрашенной жидкости для имитации проникновения инструмента в «пульпарную» полость зуба.

Результаты и их обсуждение

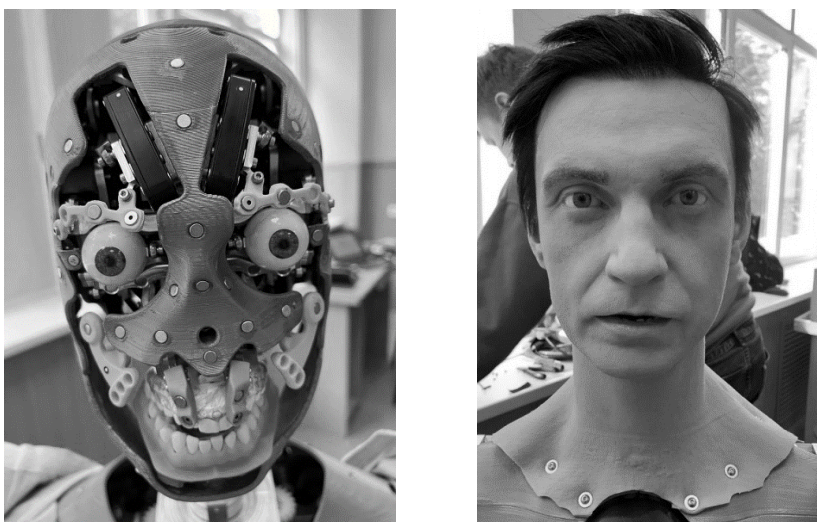
В период с 2020 по 2022 г. инициативной группой исследователей Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова и Пермского национального исследовательского политехнического университета реализуется проект, направленный на разработку роботизированного комплекса «Стоматологический антропоморфный робот» [7], обладающего элементами искусственного интеллекта, позволяющий воспроизвести реальную клиническую картину как с возможной визуальной оценкой, так и с аудио- и видеокоммуникацией между врачом (студентом) и пациентом (роботом) (рис. 3).

Комплекс АСР создан на базе робота Promobot-C (производство «Промобот», Россия), который имеет высокий уровень антропоморфности благодаря анатомическому расположению свыше 20 сервоприводов мехатронных систем. Факторами, расширяющими диапазон применимости комплекса, увеличивающими ее реалистичность в рамках процесса обучения, является использование конструктива с высочайшей степенью подобия. В функционал антропоморфного робота-симулятора вводится несколько компонентов, в том числе сенсорный, реакционный, диалоговый.

Формирование высокого уровня реалистичности при проведении манипуляций и

симуляции врачебного приема достигается благодаря работе сервоприводов, за счет которых обеспечивается подвижность головы с активной лицевой маской, шеи – в трех степенях свободы и торса в двух степенях свободы (рис. 4, *а*). Помимо того, довольно высокая степень естественности придается путем использования силиконовых материалов, имитирующих естественную кожу лица и шеи человека, а также натуральных волос, формирующих волосяной покров на голове робота (рис. 4, *б*).

Рис. 3. Роботизированный комплекс «Антропоморфный стоматологический робот»



а *б*

Рис. 4. Структура головы стоматологического антропоморфного робота: а – каркас механизированной части головы; б – голова с лицевой маской

Уникальной особенностью разработанного комплекса является наличие созданной интеллектуальной (умной) челюсти и встроенных в нее «умных» зубов с системой развитой сенсорики (приоритетные справки на заявки патентов на изобретение № 2022131256 и № 2022131257), в частности:

– фантомные зубы представляют собой гетерогенные объекты из полимерных материалов, имеющие различные физико-механические характеристики, что характерно для естественного зуба (эмаль и дентин), обеспечивающие легко ощущаемые различия при проведении студентом имитации лечебных манипуляций;

– «умный» зуб имеет ряд встроенных датчиков, в том числе контакта (для определения фактического контакта инструмента с тканями фантомного зуба), термический датчик (для отработки навыков профилактики ожога тканей в ходе работы) и др.;

– «умная» челюсть, содержит в себе тензодатчики, позволяющие определить усилие, приложенное к той или иной части челюсти, и косвенно определять моменты контакта инструмента с зубом. Наличие встроенного инерциального модуля позволяет обеспечить определение пространственного положения и угла поворота челюстей в каждый момент времени. Использование «умной» челюсти, интегрированной в конструкцию многофункционального антропоморфного робота, позволяет обеспечить необходимый уровень тактильной обратной связи при совершении обучающимися врачебных манипуляций. Данные параметров, получаемые в процессе работы с «умной» челюстью и «умным» зубом, выводятся на специальную панель, что позволяет визуализировать и оценить уровень практических умений обучающегося. Важным фактором, обеспечивающим реалистичность работы, является использование стоматологической установки и медицинского инструментария, что позволяет погружать обучающегося в образовательную цифровую среду.

Разработанный комплекс АСР с элементами искусственного интеллекта для имитации врачебных манипуляций и коммуникации «врач – пациент» в клинике оснащен диалоговой системой, на базе которой были сформированы специализированные сценарии, позволяющие в прикладном аспекте сформировать клиническое мышление в подготовке специалистов на разных этапах обучения. Возможность работы в формате диалога значительно повышает уровень реалистичности за счет моделирования условий для полноценного общения врача (студента) и пациента (робота). Кроме того, наличие у антропоморфного робота развитых средств аудио- и видеокоммуникации позволяет организовать двухстороннее взаимодействие (прямую и обратную связь) непосредственно в процессе выполнения практических работ, робот: может реагировать на «болезненные» вмешательства, давать информацию/подсказки о ходе работы, отслеживать типовые ошибки. Развитие аудиовизуальной коммуникации с роботом (переход в свободный диалоговый режим) позволяет осуществлять сценарный подход к обучению: необходимость аргументированного и убедительно диалога с пациентом, выяснение состояния пациента и его предпочтений, диагностика заболевания в ходе реальной коммуникации с роботом посредством голосового общения.

В зависимости от выбранного сценария стоматологического приема формируются и реализуются клинические ситуации с возможностью выбора необходимых диагностических процедур, установки диагноза, определения метода лечения, осуществления манипуляций, формулирования назначений и рекомендаций, маршрутизации пациента и т.п. Работа сценариев интегрирована в лин-

гвистическую базу робота в полном соответствии с клиническими рекомендациями. Возможна интеграция в программное обеспечение широкого спектра различных поведенческих матриц, характеризующих реальное поведение пациентов разного возраста, включая изменение цвета кожи, мышечные микродвижения, наклоны головы, смыкание и размыкание челюстей, в том числе непосредственно в процессе врачебных манипуляций, различные виды реакции пациента на раздражители, что позволяет успешно реализовывать клинические ситуации, в частности: пациент со страхом перед медицинскими процедурами, нештатное течение процедур, непредвиденное изменение состояния пациента (вплоть до обморока или коллапса), экстренные и неотложные состояния на приеме.

Управление коммуникативными процессами и выбор сценариев осуществляется через специальную выносную сенсорную панель, имитирующую планшет врача, который также в реальных медицинских информационных системах может быть использован на рабочих местах.

Выводы

1. Разработанный комплекс «Антропоморфный стоматологический робот» – это уникальное, не имеющее прямых аналогов в мире инновационное решение современных задач подготовки врачебных кадров в стремительно формирующейся цифровой образовательной среде на всех этапах додипломного и непрерывного последипломного дополнительного медицинского образования.

2. Введение базовых компонентов в структуру разработанного комплекса параллельно с проведением дальнейших работ по его усовершенствованию, обеспечивает возможность его интеграции, как в образовательный, так и аккредитационный процесс.

Библиографический список

1. *Carmen Juan M., Alexandrescu L.* Mobile Augmented Reality System for the Learning of Dental Morphology, available at: https://revistes.ub.edu/index.php/der/article/view/15344/pdf; Ultra Realisitc Dental Training Android Robot for Novice Dentists – https://phys.org/news/2011-06-showa-hanako-realistic-robot-novice.html. URL: http://www.leonardo-dental.ru.

2. *Ta-Ko Huang, Chi-Hsun Yang, Yu-Hsin Hsieh, Jen-Chyan Wang, Chun-Cheng Hung.* Augmented reality (AR) and virtual reality (VR) applied in dentistry. Kaohsiung Journal of Medical Sciences 2018; 34: 243–248.

3. *Dimri D., Nautiyal S.* Dental Robotics-Get Going. J. Oral Dent. Health Res. 2020; 2: 1–3.

4. *Tom C.T. van Riet, Kevin T.H. Chin Jen Sem, Jean-Pierre T.F. Ho, René Spijker, Jens Kober, Jan de Lange.* Robot technology in dentistry, part one of asystematic review: literature characteristics. Dental materials 2021; 37: 1217–1226.

5. Стоматологический симулятор Леонардо, available at: http://www.leonardo-dental.ru/.

6. *Buchbender M., Maser M., Neukam F.W., Kesting M.R., Attia S., Schmitt Ch.M.* Kobra Surgery Simulator – A Possibility to Improve Digital Teaching? A Case-Control Study. International Journal of Environmental Research and Public Health 2021; 18: 1827.

7. *Янушевич О.О., Ташкинов А.А., Минаева Н.В., Арутюнов С.Д., Асташина Н.Б., Байдаров А.А., Безукладников И.И., Южаков А.А.* Стоматологический антропоморфный робот. Новая эра в имитации врачебных манипуляций и клинического приема. Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование 2021; 78: 54–57.

References

1. *Carmen Juan M., Alexandrescu L.* Mobile Augmented Reality System for the Learning

of Dental Morphology, available at: https://revistes.ub.edu/index.php/der/article/view/15344/pdf; Ultra Realisitc Dental Training Android Robot for Novice Dentists - https://phys.org/news/2011-06-showa-hanako-realistic-robot-novice.html. URL: http://www.leonardo-dental.ru.

2. *Ta-Ko Huang, Chi-Hsun Yang, Yu-Hsin Hsieh, Jen-Chyan Wang, Chun-Cheng Hung.* Augmented reality (AR) and virtual reality (VR) applied in dentistry. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2018; 34: 243–248.

3. *Dimri D., Nautiyal S.* Dental Robotics-Get Going. *J. Oral Dent. Health Res.* 2020; 2: 1–3.

4. *Tom C.T. van Riet, Kevin T.H. Chin Jen Sem, Jean-Pierre T.F. Ho, René Spijker, Jens Kober, Jan de Lange.* Robot technology in dentistry, part one of asystematic review: literature characteristics. *Dental materials* 2021; 37: 1217–1226.

5. Стоматологический симулятор Леонардо, available at: http://www.leonardo-dental.ru/.

6. *Buchbender M., Maser M., Neukam F.W., Kesting M.R., Attia S., Schmitt Ch.M.* Kobra Surgery Simulator – A Possibility to Improve Digital Teaching? A Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021; 18: 1827.

7. *Yanushevich O.O., Tashkinov A.A., Minaeva N.V., Arutyunov S.D., Astashina N.B., Baidarov A.A., Bezukladnikov I.I., Yuzhakov A.A.* Dental anthropomorphic robot. A new era in imitation of medical manipulation and clinical admission. Cathedra - Department. *Dental Education* 2021; 78: 54–57 (in Russian).

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 07.12.2022
Одобрена: 12.12.2022
Принята к публикации: 15.12.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Разработка комплекса «антропоморфный стоматологический робот» с элементами искусственного интеллекта для имитации врачебных манипуляций и коммуникации «врач – пациент» / Н.Б. Асташина, А.А. Байдаров, С.Д. Арутюнов, А.А. Южаков, А.Н. Кокоулин, К.Р. Валихметова, П.В. Майоров, А.М. Шамарина, П.В. Лазарьков, А.С. Вронский, Я.Н. Харах // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 62–70. DOI: 10.17816/pmj39662-70

Please cite this article in English as: Astashina N.B., Baydarov A.A., Arutyunov S.D., Yuzhakov A.A., Kokoulin A.N., Valikhmetova K.R., Mayorov P.V., Shamarina A.M., Lazarkov P.V., Vronsky A.S., Kharakh Ya.N. Development of “artificial intellect based dental android system” for simulation of medical manipulations and doctor – patient communication. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 62-70. DOI: 10.17816/pmj39662-70

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья
УДК 616.5.002.9
DOI: 10.17816/pmj39671-79

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕДИКУЛЕЗА В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.С. Аракельян[1,2]*, А.Р. Курбангалиева[2], Л.А. Сивцова[2], В.С. Королькова[3], В.Ю. Ефремова[1], О.А. Аракелянц[1], А.В. Коваленко[1], А.А. Киселева[1], Г.Б. Гусейнова[1], Л.Т. Болеубаева[1], Л.Х. Ишмухамбетова[1], И.М. Мирманова[1], Д.А. Манаева[1], Т.Р. Додов[1]

© Аракельян Р.С., Курбангалиева А.Р., Сивцова Л.А., Королькова В.С., Ефремова В.Ю., Аракелянц О.А., Коваленко А.В., Киселева А.А., Гусейнова Г.Б., Болеубаева Л.Т., Ишмухамбетова Л.Х., Мирманова И.М., Манаева Д.А., Додов Т.Р., 2022

тел. +7 927 281 27 86
e-mail: rudolf_astrakhan@rambler.ru

[Аракельян Р.С. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, врач-паразитолог, ORCID: 0000-0001-7549-2925; Курбангалиева А.Р. – заведующая эпидемиологическим отделом, ORCID: 0000-0002-0078-201X; Сивцова Л.А. – временно исполняющий обязанности главного врача, ORCID: 0000-0002-2169-1141; Королькова В.С. – заведующая отделением консультативно-диагностической и ранней помощи, врач-невролог, ORCID: 0000-0002-3644-5365; Ефремова В.Ю. – студентка VI курса медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0003-0876-6927; Аракелянц О.А. – студентка III курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1182-0333; Коваленко А.В. – председатель СНК по инфекционным и паразитарным болезням, студентка VI курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-7224-6112; Киселева А.А. – заместитель председателя студенческого научного кружка по инфекционным и паразитарным болезням, студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5398-9244; Гусейнова Г.Б. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-2989-1375; Болеубаева Л.Т. – студентка VI курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-4231-2251; Ишмухамбетова Л.Х. – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5761-3172; Мирманова И.М. – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3857-2314; Манаева Д.А. – студентка V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1185-7854; Додов Т.Р. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-2223-791X].

© Arakelyan R.S., Kurbangalieva A.R., Sivtsova L.A., Korolkova V.S., Efremova V.Yu., Arakelyants O.A., Kovalenko A.V., Kiseleva A.A., Guseinova G.B., Boleubaeva, L.T., Ishmukhambetova L.Kh., Mirmanova I.M., Manaeva D.A., Dodov T.R., 2022

tel. +7 927 281 27 86
e-mail: rudolf_astrakhan@rambler.ru

[Arakelyan R.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, parasitologist, ORCID: 0000-0001-7549-2925; Kurbangalieva A.R. – Head of the Epidemiological Department, ORCID: 0000-0002-0078-201X; Sivtsova L.A. – Acting Chief Physician, ORCID: 0000-0002-2169-1141; Korolkova V.S. – Head of the Department of Consultative-Diagnostic and Early Intervention, neurologist, ORCID: 0000-0002-3644-5365; Efremova V.Yu. – sixth-year student, Medico-Prophylactic Faculty, ORCID: 0000-0003-0876-6927; Arakelyants O.A. – third-year student, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0002-1182-0333; Kovalenko A.V. – Chairman of Students' Scientific Circle on Infectious and Parasitic Diseases, sixth-year student, Pediatric Faculty, ORCID: 0000-0001-7224-6112; Kiseleva A.A. – Deputy Chairman of Students' Scientific Circle on Infectious and Parasitic Diseases, sixth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0001-5398-9244; Guseinova G.B. – sixth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0002-2989-1375; Boleubaeva, L.T. – sixth-year student, Pediatric Faculty, ORCID: 0000-0002-4231-2251; Ishmukhambetova L.Kh. – forth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0001-5761-3172; Mirmanova I.M. – forth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0003-3857-2314; Manaeva D.A. – fifth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0003-1185-7854; Dodov T.R. – fifth-year student, Faculty of Medicine, ORCID: 0000-0002-2223-791X].

[1]Астраханский государственный медицинский университет,
[2]Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, г. Астрахань,
[3]Областной реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями, г. Астрахань, Россия

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PEDICULOSIS IN ASTRAKHAN REGION

R.S. Arakelyan[1]*, A.R. Kurbangalieva[2], L.A. Sivtsova[2], V.S. Korolkova[3], V.Yu. Efremova[1], O.A. Arakelyants[1], A.V. Kovalenko[1], A.A. Kiseleva[1], G.B. Guseinova[1], L.T. Boleubaeva[1], L.Kh. Ishmukhambetova[1], I.M. Mirmanova[1], D.A. Manaeva[1], T.R. Dodov[1]

[1]Astrakhan State Medical University,
[2]Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan,
[3]Regional Rehabilitation Center for Children and Adolescents with Disabilities, Astrakhan, Russian Federation

Цель. Изучить и описать клинические и эпидемиологические аспекты педикулеза у жителей Астраханской области за 2016–2020 гг.

Материалы и методы. Всего за анализируемый период на территории Астраханской области было зарегистрировано 1 202 553 случая заражения человека инфекционными и паразитарными заболеваниями, из которых педикулез составил 0,4 % от числа всех инфекционных заболеваний и 35,1 % (5380 случаев) – от числа всех паразитарных инвазий. Случаи педикулеза регистрировались во всех возрастных группах, в том числе у детей, на долю которых пришлось 74,6 % (4015 случаев).

Результаты. Рассматривая число зарегистрированных случаев педикулеза за период 2016–2020 гг., наибольшее количество заболевших отмечалось в 2016–2019 гг. и составило 89 % (4789 случаев). Случаи педикулеза регистрировались как в городской, так и в сельской местностях. Всего за анализируемый период на территории сельских районов Астраханской области было зарегистрировано 41,3 % (2220) случаев педикулеза, из которых доля детей составила 77,7 % (1724 случая) от числа всех зарегистрированных случае педикулеза в сельской местности и 42,9 % от числа всех зарегистрированных у детей случаев педикулеза. Заболеваемость городских жителей в 1,4 раза выше таковой у жителей сельских районов и составляет 58,7 % (3160 случаев), из которых детское население составляет 72,5 % (2291 человек) от числа всех зарегистрированных в городской местности случаев педикулеза и 57,1 % от числа всех случаев педикулеза у детей.

Выводы. Эпидемиологическая ситуация по педикулезу в Астраханской области остается весьма напряженной, о чем свидетельствуют приведенные выше показатели. Заболеваемость городских жителей в 1,4 раза выше таковой у жителей сельских районов Астраханской области. Наиболее часто случаи педикулеза регистрируются у детей, что может быть связано с большой скученностью заболевших в различных учебных заведениях или может иметь место наличие эпидемического очага в классе или школе.

Ключевые слова. Педикулез, завшивленность, скученность, социально-бытовые условия проживания.

Objective. To study and describe the clinical and epidemiological aspects of pediculosis in residents of Astrakhan Region for 2016–2020.

Materials and methods. In total, 1202553 cases of human infection with infectious and parasitic diseases were registered in Astrakhan Region during the analyzed period, of which pediculosis accounted for 0.4 % of all infectious diseases and 35.1 % (5380 cases) of all parasitic infestations. Cases of pediculosis were recorded in all age groups including children, who accounted for 74.6 % (4015 cases).

Results. Considering the number of registered cases of pediculosis for the period of 2016–2020, the largest number of cases was noted in 2016–2019 and amounted to 89 % (4789 cases). Cases of pediculosis have been recorded in both urban and rural areas. In total, 41.3 % (2220) cases of pediculosis were registered in the rural areas of Astrakhan Region during the analyzed period, of which the proportion of children was 77.7 %

(1724 cases) of all registered cases of pediculosis in the rural areas and 42.9 % of all cases of pediculosis registered in children. The incidence of the urban residents is 1.4 times higher than that of the rural ones and is 58.7 % (3160 cases), of which the child population is 72.5 % (2291 people) of all cases of pediculosis registered in the urban areas and 57.1 % of all cases of pediculosis in children.
Conclusions. The epidemiological situation regarding pediculosis in Astrakhan Region remains very tense, as evidenced by the above indicators. The incidence of the urban residents is 1.4 times higher than that of the rural in Astrakhan Region. The most frequent cases of pediculosis are registered in children due to a large crowding of patients in various educational institutions, or epidemic outbreak in the class or school.
Keywords. Pediculosis, lice, crowding, social and living conditions.

Введение

В последние годы во многих субъектах Российской Федерации, как, впрочем, и в европейских странах, отмечается увеличение случаев заболевания населения различными инфекционными и паразитарными заболеваниями [1, 2]. Причин распространения таких заболеваний множество. Это и обширнейшая миграция населения как внутри страны, так и далеко за ее пределы, все более развивающийся туризм во многие экзотические страны, рост количества бродячих животных, эколого-климатические условия, политическая и экономическая ситуация в странах, социально-бытовые условия проживания, грамотность населения и множество других причин [3–6].

К одной из таких инфекций, присущей, в основном лицам с неблагополучным социальным статусом, принято относить головной педикулез, или завшивленность.

Головной педикулез (вшивость) является наиболее распространенным паразитарным заболеванием человека, которое вызывается вшами.

Актуальность проблемы педикулеза для населения заключается в его массовой распространенности, которая охватывает едва ли не все слои современного общества. По официальной статистике Всемирной организации здравоохранения, педикулез – самое распространенное заболевание паразитарной этиологии [7, 8].

В последние десятилетия мировая медицина может гордиться тем, что победила большинство инфекционных и паразитарных заболеваний, приводящих в прошлые века к эпидемиям, в результате которых погибали сотни, а иногда и миллионы человек. Но, к сожалению, победить окончательно некоторых паразитов пока не удается. К таким паразитам и относится головной педикулез. Из исторических данных известно, что еще до нашей эры Геродот писал, что египетские жрецы тщательно выбривали головы, чтобы обезопасить себя от вшей. Несмотря на то прошли века, проблема борьбы с переносчиками педикулеза остается актуальной до сих пор [9].

Заражение человека вшами (головные и платяные), как правило, происходит при достаточно тесном контакте здорового человека с больным (переполненный транспорт, места массового скопления людей, бассейны, при использовании общих предметов – расчесок, головных уборов, одежды, постельных принадлежностей и т.д.). Вошь может переползать с одной головы на другую где угодно, главное, чтобы на близком расстоянии находились больной и здоровый человек. И хотя принято считать и все хорошо знают, что педикулёз относится к группе социальных заболеваний, которые тесно связаны с соблюдением правил личной и общественной гигиены, причина недуга до сих пор остается загадкой. Специалистами доказано, что эти насекомые отдают предпочтение здоровым и чистым, а не грязным волосам. Поэтому от педикулеза не

застрахован никто, независимо от материального положения и соблюдения правил гигиены [10, 11].

Случаи педикулеза регистрируются повсеместно, во многих странах мира, поражая людей различного возраста, но, как правило, детей. Только за последние 40 лет заболеваемость педикулезом существенно возросла: ежегодно в мире отмечается от 6 до 12 случаев заражения человека вшами. В нашей стране заболеваемость педикулезом среди детей достаточно высока (306 случаев на 100 тыс. населения) и более таковой у взрослых (223 случая на 100 тыс.) [12].

Цель исследования – изучить и проанализировать эпидемиологические аспекты педикулеза у жителей Астраханской области за 2016–2020 гг.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе эпидемиологического отдела ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Всего за период 2016–2020 гг. на территории Астраханской области было зарегистрировано 1 202 553 случая заражения человека инфекционными и паразитарными заболеваниями, из которых педикулез составил 0,4 % от числа всех инфекционных заболеваний и 35,1 % (5380 случаев) – от числа всех паразитарных инвазий.

Случаи педикулеза регистрировались во всех возрастных группах, в том числе у детей, на долю которых пришлось 74,6 % (4015 случаев).

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

Результаты и их обсуждение

При анализе эпидемиологических данных было замечено, что наибольшее количество заболевших отмечалось в 2016–2019 гг. и составило – 89 % (4789 случаев) (рис. 1).

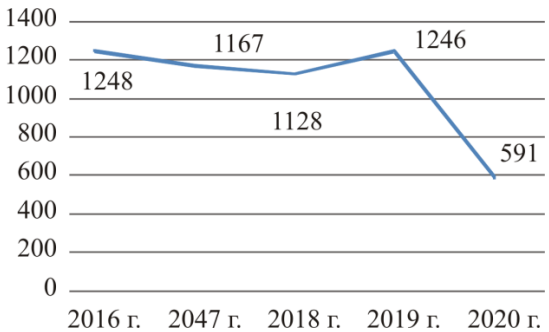


Рис. 1. Число случаев педикулеза в Астраханской области за 2016–2020 гг.

Так, согласно данным рис. 1, видно, что наибольшее число случаев педикулеза у людей было зарегистрировано в 2016 г. – 23,2 %, в том числе доля детской заболеваемости в данном году составила 83,3 % (1040 случаев).

Почти аналогичное число случаев педикулеза было отмечалось в 2019 г. – 1246 случаев, что составило также 23,2 % от числа всех зарегистрированных за анализируемый период случаев педикулеза. Доля детей в 2019 г. составила 73,7 % (918 случаев).

Зараженность педикулезом в 2017 г. составила 21,7 % (1167 случаев), из которых дети в возрасте до 17 лет составили 71,6 % (835 случаев). А зараженность в 2018 г. составила 21 % (1128 случаев) от числа всех зарегистрированных случаев педикулеза за данный год, в том числе дети – 71,5 % (807 случаев).

Меньше всего случаев педикулеза было зарегистрировано в 2020 г. и составило 11 %

(591 случай), что, по сравнению с 2016 и 2019 г., в 2,1 раза меньше.

Случаи заражения населения педикулезом отмечались как в городской черте, так и в сельских районах. Всего за анализируемый период на территории сельских районов Астраханской области было зарегистрировано 41,3 % (2220) случаев педикулеза, из которых доля детей составила 77,7 % (1724 случая) от числа всех зарегистрированных случаев педикулеза в сельской местности и 42,9 % от числа всех зарегистрированных у детей случаев педикулеза.

В большинстве случаев педикулез регистрировался у лиц, проживавших в Приволжском районе Астраханской области, – 17,3 % (385 человек), доля детского педикулеза составила 58,7 % (226), в том числе в 2016 г. было зарегистрировано 22,3 % (86 случаев) от числа всех случаев педикулеза по Приволжскому району, из которых дети составили 54,6 % (47). В 2017 г. был зарегистрирован 21 % (81 случай) педикулеза, в том числе дети – 65,6 % (53). В последующем 2018 г. было зарегистрировано максимальное число случаев педикулеза у жителей Приволжского района – 23,6 % (91 случай), из которых дети – 52,7 % (48). В 2019 и 2020 гг. отмечалась тенденция к снижению случаев педикулеза среди населения данного района – 20,5 % (79 случаев) и 12,5 % (48) соответственно, в том числе дети 63,7 % (50) и 58,3 % (28) соответственно.

Второе место по зараженности населения педикулезом разделяют между собой два района Астраханской области: Икрянинский и Камызякский – по 12,6 % (279 и 280 случаев) соответственно, в том числе дети 70,3 % (196) в Икрянинском и 87,1 % (244) в Камызякском районах (рис. 2).

Из рис. 2 видно, что наибольшее число случаев педикулеза было зарегистрировано в Икрянинском районе в 2016 г. и составило 31,2 % (87 случаев), из которых доля детей – 75,9 % (66). В последующие годы число случае педикулеза у населения снижалось: 2017 г. – 17,6 %, в том числе дети – 63,3 %, в 2018 г. – 21,9 %, из которых дети – 65,6 %, 2019 г. – 20,8 и 77,6 % соответственно и в 2020 г. – 8,6 и 50,3 % соответственно.

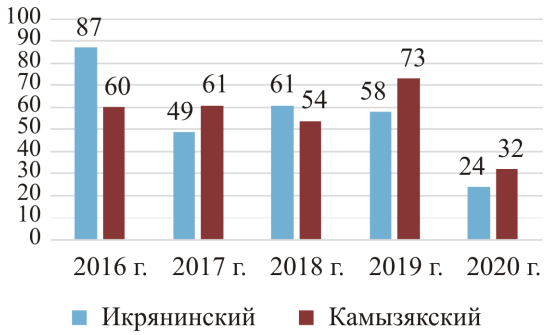


Рис. 2. Число зарегистрированных случаев педикулеза у жителей Икрянинского и Камызякского районов Астраханской области

В Камызякском районе статистика заболеваемости немного иная. Так, в 2016 г. зарегистрировано всего 21,4 %, в том числе дети – 88,3 %, в 2017 г. – 21,8 и 85,2 %, в 2018 г. – 19,3 и 81,5 %, в 2019 г. – 26,1 и 90,4 % и в 2020 г. – 11,4 и 90,6 % соответственно.

Третье место по зараженности населения педикулезом также занимают две административные территории Астраханской области: Володарский район и ЗАТО г. Знаменск. В таблице представлена общая заболеваемость педикулезом населения сельских районов Астраханской области (таблица).

Заболеваемость городских жителей в 1,4 раза выше таковой жителей сельских районов и составляет 58,7 % (3160 случаев), из которых детское население – 72,5 % (2291 человек) от числа всех зарегистрированных в городской местности случаев педикулеза и 57,1 % от числа всех случаев педикулеза у детей.

Заболеваемость педикулезом жителей Володарского района и ЗАТО г. Знаменск Астраханской области за 2016–2020 гг.

Населенный пункт	2016			2017			2018			2019			2020			Всего		
	Всего	Дети	Взр	Всего	Дети	Взр	Всего	Дети	Взр	Всего	Дети	Взр	Всего	Дети	Взр	Всего	Дети	Взр
Ахтубинский	25	22	3	19	19	–	14	13	1	21	19	2	5	4	1	84	77	7
Володарский	33	21	12	50	33	17	37	26	11	79	64	15	34	30	4	233	174	59
Енотаевский	11	9	2	24	21	3	10	8	2	21	16	5	8	7	1	74	61	13
Икрянинский	87	66	21	49	31	18	61	40	21	58	45	13	24	14	10	279	196	83
Камызякский	60	53	7	61	52	9	54	44	10	73	66	7	32	29	3	280	244	36
Красноярский	34	27	7	31	26	5	53	42	11	57	48	9	34	30	4	209	173	36
Лиманский	34	32	2	51	44	7	27	25	2	20	16	4	16	14	2	148	131	17
Наримановский	49	41	8	31	14	17	34	13	21	58	35	23	19	9	10	191	112	79
Приволжский	86	47	39	81	53	28	91	48	43	79	50	29	48	28	20	385	226	159
Харабалинский	15	15	–	21	16	5	14	14	–	22	21	1	8	8	–	80	74	6
Черноярский				13	13	–	1	1	–				1	1	–	15	15	–
Знаменск	67	66	1	16	16	–	78	78	–	66	66	–	15	15	-	242	241	1
Всего Астраханская область	501	399	102	447	338	109	474	352	122	554	446	108	244	189	55	2220	1724	496

Рис. 3. Зараженность педикулезом взрослого и детского городского населения за 2016–2020 гг.

Заболеваемость педикулезом городского населения (дети и взрослые) представлена на рис. 3.

Проблема педикулёза продолжает оставаться актуальной не только в Российской Федерации, но и далеко за ее пределами. Широкое распространение отмечается не только в развивающихся, но и в благополучных в экономическом отношении странах. Только в России, по данным официальной статистики Роспотребнадзора, на протяжении последних лет отмечена высокая заболеваемость головным педикулезом среди детей до 14 лет. Показатель заболеваемости в среднем по России варьируется в пределах 250–325 случаев: в Москве – 490–517, Санкт-Петербурге – 427–616 случаев на 100 тыс. жителей. Уровень заболеваемости среди детей 1–17 лет в России варьируется от единичных случаев (1–11) у детей до года и до 400 случаев на 100 тыс. жителей у детей в возрасте от 14 до 17 лет [13].

Почти такие же данные приводят другие авторы, которые отмечают увеличение показателя заболеваемости головным педикулёзом среди детей до 14 лет, который варьируется в пределах 250–325 случаев на 100 тыс. жителей [13].

Проведённое исследование А.А. Марцева и В.М. Рудакова свидетельствует, что наибольшая заболеваемость педикулезом отмечается во Владимирской области, где лидирующее положение занимают такие паразитарные заболевания, как энтеробиоз и педикулёз, основная доля случаев которых приходится на детей [14].

В другом регионе Российской Федерации – Иркутской области – проблема педикулеза также остается весьма актуальной, несмотря на то что проводится государственный контроль и соблюдаются строгие предписания санитарно-гигиенических норм. Наиболее уязвимой группой риска являются дети 7–14 лет [15].

Но в Республике Саха (Якутия), например, в последние годы отмечается уменьшение числа случаев заболевания педикулезом по сравнению с 80–90-ми гг. прошлого столетия. Это может быть связано с улучшением качества жизни населения, своевременным выявлением и лечением заболевания. Так же, как и в других регионах, в Республике Саха (Якутия) большую часть заболевших составляют дети [7, 16].

Выводы

1. Эпидемиологическая ситуация по педикулезу в Астраханской области остается весьма напряженной, о чем свидетельствуют приведенные выше показатели.

2. Число случаев педикулеза среди городских жителей в 1,4 раза выше таковой жителей сельских районов Астраханской области.

3. В большинстве случаев педикулез регистрируется у детей школьного возраста, что может быть связано с их большой скученностью в различных учебных заведениях или может иметь место наличие эпидемического очага в месте их обучения (класс, школа, колледж и т.д.).

Библиографический список

1. *Черенов И.В. и др.* Современные аспекты клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки. Инфекционные болезни 2005; 3–2: 86–90.

2. *Черенова Л.П. и др.* Поздние осложнения при Крымской геморрагической лихорадке. Астраханский медицинский журнал 2008; 3–1: 66–71.

3. *Аракельян Р.С., Галимзянов Х.М., Ковтунов А.И., Стулова Т.В., Заплетина Н.А.* Влияние климато-социальных факторов на распространение малярии в Астраханской области в 2000–2013 гг. Пест-Менеджмент 2014; 2 (90): 10–13.

4. *Аракельян Р.С. и др.* Малярия в Астраханской области. Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук 2016; 4–7.

5. *Аракельян Р.С., Галимзянов Х.М., Аракельян А.С.* Малярия у детей. Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения. Сборник научных трудов. Под общей редакцией М.А. Поздняковой. Нижний Новгород 2014; 80–82.

6. *Кузьмичев Б.Ю. и др.* Современная ситуация по бешенству в Астраханской области. Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук 2016; 53–57.

7. *Павлова Р.Р., Попова Т.И., Иванова Д.Ф.* Заболеваемость педикулезом в Республике Саха. Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ «Нацразвитие». Выпускающий редактор Ю.Ф. Эльзессер. Ответственный за выпуск Л.А. Павлов. 2019; 258–261.

8. *Фролова А.И.* Педикулез и борьба с ним. Начальная школа 2016; 11: 76–77.

9. *Доронина П.Ю., Шевченко Е.Ф.* Педикулез: меры лечения и профилактики. Аллея науки 2020; 1–7 (46): 304–313.

10. *Нестерова Ю.В., Радченко Л.П.* Эпидемиологическая ситуация по кожным заболеваниям и педикулезу в Приморском крае. Здоровье. Медицинская экология. Наука 2015; 4 (62): 134–138.

11. *Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К.* Актуальность проблемы педикулеза. РМЖ 2010; 18–12: 768–769.

12. *Делягин В.М., Румянцев А.Г., Шугурина Е.Г.* Чесотка и педикулез: старые про-

блемы в новом времени. Лечебное дело 2007; 4: 10–19.

13. *Фролова А.И., Лубошникова В.М.* Новый подход в борьбе с головным педикулезом. Медицинский алфавит 2013; 4–24: 58–60.

14. *Марцев А.А., Рудакова В.М.* Ретроспективный анализ эпидемиологической обстановки по паразитарным болезням во Владимирской области. Гигиена и санитария 2018; 97–9: 825–830.

15. *Батоева А.Б., Сутенко А.Н., Баянова Т.А.* Анализ заболеваемости педикулезом в Иркутской области. Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Редколлегия: М.Н. Калиникин *и др.* 2019; 43–46.

16. *Мукашева М.А., Нурлыбаева К.А., Мукашева Г.Ж.* Эпидемиологическая ситуация по заразно-кожным заболеваниям по Карагандинской области. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016; 9–2: 257–260.

References

1. *Cherenov I.V. et al.* Modern aspects of clinical manifestations of Crimean hemorrhagic fever. *Infectious diseases* 2005; 3–2: 86–90 (in Russian).

2. *Cherenova L.P. et al.* Late complications in Crimean hemorrhagic fever. *Astrakhan Medical Journal* 2008; 3–1: 66–71 (in Russian).

3. *Arakelyan R.S., Galimzyanov H.M., Kovtunov A.I., Stulova T.V., Zapletina N.A.* The influence of climatic and social factors on the spread of malaria in the Astrakhan region in 2000–2013. *Pest Management* 2014; 2 (90): 10–13 (in Russian).

4. *Arakelyan R.S. et al.* Malaria in the Astrakhan region. Modern problems of the development of fundamental and applied sciences 2016; 4–7 (in Russian).

5. *Arakelyan R.S., Galimzyanov H.M., Arakelyan A.S.* Malaria in children. Preventive medicine as a scientific and practical basis for preserving and strengthening the health of the population. Collection of scientific papers. under the general editorship of M.A. Pozdnyakova. Nizhny Novgorod 2014; 80–82 (in Russian).

6. *Kuzmichev B.Yu. et al.* The current situation of rabies in the Astrakhan region. *Modern problems of the development of fundamental and applied sciences* 2016; 53–57 (in Russian).

7. *Pavlova R.R., Popova T.I., Ivanova D.F.* The incidence of pediculosis in the Sakha Republic. A collection of selected articles based on the materials of scientific conferences of the GNII "National Development". The editor-in-chief is Yu.F. Elsesser. Responsible for the release of L.A. Pavlov 2019; 258–261 (in Russian).

8. *Frolova A.I.* Pediculosis and the fight against it. *Elementary school* 2016; 11: 76–77 (in Russian).

9. *Doronina P.Yu., Shevchenko E.F.* Pediculosis: measures of treatment and prevention. *Alley of Science* 2020; 1–7 (46): 304–313 (in Russian).

10. *Nesterova Yu.V., Radchenko L.P.* Epidemiological situation of skin diseases and pediculosis in Primorsky Krai. *Health. Medical ecology. The science* 2015; 4 (62): 134–138 (in Russian).

11. *Taha T.V., Najmutdinova D.K.* The urgency of the problem of head lice. *RMJ* 2010; 18–12: 768–769 (in Russian).

12. *Delyagin V.M., Rumyantsev A.G., Shugurina E.G.* Scabies and pediculosis: old problems in the new time. *Medical business* 2007; 4: 10–19 (in Russian).

13. *Frolova A.I., Lubochnia V.M.* A New approach in the fight against head lice. *Medical Alphabet* 2013; 4–24: 58–60 (in Russian).

14. *Martsev A.A., Rudakova V.M.* Retrospective analysis of the epidemiological situation of parasitic diseases in the Vladimir region. *Hygiene and sanitation* 2018; 97–9: 825–830 (in Russian).

15. *Batoeva A.B., Sutenko A.N., Bayanova T.A.* Analysis of the incidence of pediculosis in the Irkutsk region. Youth and medical science. Articles of the VI All-Russian Interuniversity Scientific and Practical Conference of Young Scientists with international participation. Editorial board M.N. Kalinikin et al. 2019; 43–46 (in Russian).

16. *Mukasheva M.A., Nurlybayeva K.A., Mukasheva G.Zh.* Epidemiological situation of infectious skin diseases in the Karaganda region. *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2016; 9–2: 257–260 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 18.12.2021
Одобрена: 28.01.2022
Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эпидемиологические аспекты педикулеза в Астраханской области / Р.С. Аракельян, А.Р. Курбангалиева, Л.А. Сивцова, В.С. Королькова, В.Ю. Ефремова, О.А. Аракелянц, А.В. Коваленко, А.А. Киселева, Г.Б. Гусейнова, Л.Т. Болеубаева, Л.Х. Ишмухамбетова, И.М. Мирманова, Д.А. Манаева, Т.Р. Додов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 71–79. DOI: 10.17816/pmj39671-79

Please cite this article in English as: Arakelyan R.S., Kurbangalieva A.R., Sivtsova L.A., Korolkova V.S., Efremova V.Yu., Arakelyants O.A., Kovalenko A.V., Kiseleva A.A., Guseinova G.B., Boleubaeva L.T., Ishmukhambetova L.Kh., Mirmanova I.M., Manaeva D.A., Dodov T.R. Epidemiological aspects of pediculosis in Astrakhan region. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 71-79. DOI: 10.17816/pmj39671-79

Научная статья
УДК 551.583
DOI: 10.17816/pmj39680-83

ПОТЕПЛЕНИЕ КЛИМАТА РОССИЙСКОГО СЕВЕРА: БИОМЕДИЦИНСКИЙ АСПЕКТ

А.П. Соломенный

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал Пермского ФИЦ УрО РАН, Россия

CLIMATE WARMING IN THE RUSSIAN NORTH: BIOMEDICAL ASPECT

A.P. Solomennyi

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch of RAS, Perm, Russian Federation

Цель. Обобщить данные относительно потепления климата в Российском секторе Арктики и влиянии этого процесса на здоровье населения.
Материалы и методы. Поиск и обзор официальных документов международных организаций, Росгидромета, Министерства здравоохранения России и других ведомств, а также научных публикаций с экспериментальными данными касательно ситуации и плана действий в условиях текущего изменения климата Арктики.
Результаты. Представленные данные свидетельствуют, что Сибирь и Арктика нагреваются сильнее, чем большинство других регионов планеты. Температуры здесь растут более чем в два раза быстрее среднемировых.
Выводы. Проблема негативных последствий потепления климата для Пермского края актуальна, поскольку Гайнский, Коссинский и Кочевский районы официально входят в перечень территорий Крайнего Севера. В Пермском крае возможно увеличение числа опасных погодных явлений и связанных с ними рисков для здоровья.
Ключевые слова. Глобальное изменение климата, Российская Арктика, Пермский край, многолетняя мерзлота, патогены.

Objective. To summarize the data regarding the warming of climate in the Russian sector of the Arctic and the effect of this process on the population health.
Materials and methods. The search and review of official documents of the international organizations, Rosgidromet, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation and other institutions as well as scientific publications with experimental data on the situation and plan of actions in conditions of the current changes in the Arctic climate.

© Соломенный А.П., 2022
тел. +7 342 280 74 42
e-mail: solomen@iegm.ru
[Соломенный А.П. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория клеточной иммунологии и нанобиотехнологии].

© Solomennyi A.P., 2022
tel. +7 342 280 74 42
e-mail: solomen@iegm.ru
[Solomennyi A.P. – Candidate of Biological Sciences, senior researcher, Laboratory of Cellular Immunology and Nanobiotechnology].

Results. The data presented show that Siberia and Arctic warm up more strongly than the other regions of the planet. The temperatures in these regions grow twice as faster than the world average ones.
Conclusions. The problems of negative consequences of climate warming for Perm Krai are urgent since Gainsky, Kosinsky and Kochevsky regions are officially included in the list of the territories of the Extreme North. In Perm Krai, there is possible an increase in the number of weather phenomena and risks for health associated with them.
Keywords. Global climate change, Russian Arctic, Perm Krai, permafrost, pathogens.

Введение

Многие исследователи считают, что изменение климата является самой большой угрозой для здоровья, с которой столкнулось человечество.

Отсюда необходимы консолидированные действия органов власти, бизнеса, научных и общественных организаций, тем более, что гигиена и эпидемиология окружающей среды Арктики признаны одной из стратегических государственных задач. Нашими специалистами будут проанализированы данные заболеваемости населения Якутии, проживающего в районе полюса холода, где температура летом может достигать +38 °С. Любопытен и зарубежный опыт. Глава отделения неотложной помощи клиники в Канаде уже поставил 70-летней пациентке диагноз: астма из-за изменения климата.

Материалы и методы исследования

Найдено и проанализировано более 20 официальных документов различных организаций. В сети Интернет произведен поиск публикаций (более 25), относящихся к заявленной теме работы.

Результаты и их обсуждение

Потепление в первую очередь может привести к изменению ареалов возбудителей инфекций, их переносчиков и возможному вытаиванию болезнетворных микроорганизмов с эпидемическим потенциалом [1]. Этот процесс подтверждается на практике. Прогноз распространения природно-очаговых болезней в Арктике при глобальном изменении климата представлен в обзоре [2], электронный атлас изменения климата Урала, использующий данные метеостанций и космической съемки, показывает, что за последние 15 лет на Урале выросло количество осадков и увеличилась средняя температура, зимы становятся теплыми и снежными. Данные факторы, по мнению Б.А. Ревича, способствуют росту численности пуляции европейской рыжей полевки – ведущего резервуара возбудителя геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в природной среде. В 2004 г. ГЛПС получала распространение в 23 наших районах, поэтому ситуация в Пермском крае находится под пристальным наблюдением специалистов [3].

Реактивация очагов сибирской язвы из-за деградации многолетней мерзлоты является важнейшей проблемой. Одним из наиболее характерных примеров вытаивания возбудителей, о котором сообщали [4], была вспышка сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе аномально знойным (+30 °С) летом 2016 г., когда мерзлота протаяла глубже обычного и северные олени поглощали вместе с растениями зараженную бактериями грязь. Тогда погибли более двух тысяч оленей. До этого случая подобная эпизоотия на Ямале случалась в 1941 г.

Из местного населения 97 человек госпитализировали. Особенностью вспышки было вовлечение в инфекционный процесс большого числа детей.

Отсюда совершенно правильно, что Государственная ветеринарная инспекция Пермского края в подпрограмме «Обеспечение санитарного благополучия на территории Пермского края» ставит задачу оформления в собственность бесхозных скотомогильников (биотермических ям) с целью приведения их в надлежащее состояние для консервации либо ликвидации.

Становится очевидно, что вследствие глобального потепления бактерии и вирусы из других климатических зон могут освоить полярные территории, где у живых организмов отсутствует необходимый иммунитет. Состояние иммунной системы человека, находящегося в экстремальных условиях Крайнего Севера, активно изучается в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток ФИЦ комплексного изучения Арктики. Безусловно, эти данные востребованы, чтобы судить о происходящих изменениях в динамике.

Прогнозы, представленные на сайтах медицинских организаций, указывают, что при нынешних темпах потепления распространенность паразитов к 2070 г. увеличится вдвое. Исследования сообществ многолетней мерзлоты показали, что могут быть выделены жизнеспособные цисты свободно живущих простейших, находившихся в состоянии криптобиоза в течение десятков и сотен тысяч лет [5].

Потепление климата приводит и к росту неинфекционных патологий в малочисленных коренных народах Заполярья. В частности, отсутствие льдов летом и осенью приводит к значительному снижению численности тихоокеанского моржа, мясо и жир которого всегда составляли важную часть традиционного рациона коренных общин Северо-Восточной Арктики. В результате изменений питания наблюдается повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и развития диабета (из доклада экспертов ООН «Влияние глобальных климатических изменений на здоровье населения Российской Арктики», 2008).

Выводы

Несмотря на предпринимаемые усилия, глобальное потепление климата остановить не удается. Как отмечает Российский центр погоды «Фобос», февраль 2022 г. вошел в десятку самых теплых месяцев за последние 74 года. К новой ситуации вся система здравоохранения Российского Севера должна быть непременно готова.

Библиографический список

1. *Ревич Б.А.* Климатические изменения как новый фактор риска для здоровья населения Российского Севера. Экология человека 2009; 06: 11–16.

2. *Малхазова С.М., Миронова В.А., Башмакова И.Х.* Природно-очаговые болезни в Арктике в условиях меняющегося климата. Вестник Московского университета. Серия 5. География 2022; 1: 43–57.

3. *Иванова М.В., Воробьева Н.Н., Шмагель К.В., Малкова А.М., Костарев А.А.* Клинико-эпидемиологические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пермском крае. Журн. инфектол. 2011; 3: 66–73.

4. *Попова А.Ю., Демина, Ю.В., Ежлова Е.Б., Куличенко А.Н., Рязанова А.Г., Малеев В.В., Плоскирева А.А., Дятлов И.А., Тимофеев В.С., Нечепуренко Л.А., Харьков В.В.* Вспышка сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе в 2016 году, эпидемиологические особенности Проблемы особо опасных инфекций 2016; 4: 42–46.

5. *Краева Л.А., Панин А.Л., Гончаров А.Е., Власов Д.Ю., Гончаров Н.Е., Сбойчаков В.Б.* Факторы риска распространения возбудителей инфекционных заболеваний в Арктиче-

ской зоне. Инфекционные болезни 2021; 2: 113–118.

REFERENCES

1. *Revich B.A.* Climatic changes as new risk factor for population health in Russian North. *Ekologiya Cheloveka* 2009; 06: 11–16 (in Russian).

2. *Malkhazova S.M., Mironova V.A., Bashmakova I.K.* Natural focal diseases in the Arctic nder changing climate. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 5: Geografiya* 2022; 1: 43–57 (in Russian).

3. *Ivanova M.V., Vorob'ova N.N., Shmagel K.V., Malkova A.M. Kostarev A.A.* Clinical and epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome course in Perm region. *J. Infectol.* 2011; 366–73 (in Russian).

4. *Popova A.Yu., Demina Yu.V., Ezhlova E.B., Kulichenko A.N., Ryazanova A.G., Maleev V.V., Ploskireva A.A., Dyatlov I.A., Timofeev V.S., Nechepurenko L.A., Khar'kov V.V.* Outbreak of Anthrax in the Yamalo-Nenets Autonomous District in 2016. *Problems of Particularly dangerouslinfections* 2016; 4: 42–46 (in Russian).

5. *Kraeva L.A., Panin, A.L., Goncharov A.E., Vlasov D.Yu., Goncharov N.E., Sboychakov V.B.* Risk factors for the spread of infectious diseases in the Arctics. *Infect. Dis.* 2021; 2: 113–118 (in Russian).

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания (регистрационный номер НИОКТРАААА-А19-119112290010-7).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов 100 %.

Поступила: 20.10.2022
Одобрена: 01.11.2022
Принята к публикации: 03.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Соломенный, А.П. Потепление климата Российского Севера: биомедицинский аспект / А.П. Соломенный // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 80–83. DOI: 10.17816/pmj39680-83

Please cite this article in English as: Solomennyi A.P. Climate warming in the russian north: biomedical aspect. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 680-83. DOI: 10.17816/pmj39680-83

Научная статья
УДК 614.2: 618.3-08
DOI: 10.17816/pmj39684-89

РОЛЬ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО КОНСИЛИУМА В СНИЖЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЯ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Т.Ю. Павлова[1,2]*, А.Л. Сухомясова[1,2], Н.И. Дуглас[1], В.К. Титова[2], Т.Е. Бурцева[1]

[1] Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, г. Якутск,
[2] Перинатальный центр Республиканской больницы № 1, г. Якутск, Россия

ROLE OF REPUBLICAN PERINATAL COUNCIL IN REDUCING INFANT MORTALITY RATE IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

T.Yu. Pavlova[1,2]*, A.L. Sukhomyasova[1,2], N.I. Douglas[1], V.K. Titova[2], T.E. Burtseva[1]

[1] M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk,
[2] Perinatal Center of Republican Hospital № 1, Yakutsk, Russian Federation

Цель. Анализ работы Республиканского перинатального консилиума в Республике Саха (Якутия).
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ работы Республиканского перинатального консилиума (РПК) в Республике Саха (Якутия) за 2018–2021 гг.
Результаты. Всего за 2018–2021 гг. на РПК было направлено 1553 женщин. Повысилась доля женщин, отесенных к 2-й группе, с изменениями в биохимическом скрининге, хромосомной и наследственной патологией плода. По результатам РПК четко отрабатывается маршрутизация беременной. Эффективность работы РПК можно оценить показателем младенческой смертности в Республике Саха (Якутия) (2021 г. – 3,6‰).

© Павлова Т.Ю., Сухомясова А.Л., Дуглас Н.И., Титова В.К., Бурцева Т.Е., 2022
тел. +7 924 872 71 64
e-mail: tatyanaupavl@mail.ru
[Павлова Т.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института, директор; Сухомясова А.Л. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Медицинского института, заведующая; Дуглас Н.И. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института; Титова В.К. – врач кабинета мониторинга беременных женской консультации; Бурцева Т.Е. – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, заведующая лабораторией].

© Pavlova T.Yu., Sukhomyasova A.L., Douglas N.I., Titova V.K., Burtseva T.E., 2022
tel. +7 924 872 71 64
e-mail: tatyanaupavl@mail.ru
[Pavlova T.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Director of the Perinatal Center; Sukhomyasova A.L. – Candidate of Medical Sciences, leading researcher of the Research Laboratory "Molecular Medicine and Human Genetics"; Head of MGC; Douglas N.I. – MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology; Titova V.K. – physician of the pregnant monitoring room, Antenatal Clinic; Burtseva T.E. – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Head of Laboratory].

Выводы. Работа Республиканского перинатального консилиума, строгий контроль за соблюдением этапности оказания акушерской помощи, введение листов маршрутизации на территории Республики Саха (Якутия), концентрация беременных и рожениц высокой группы риска по материнской и перинатальной патологии в учреждениях третьего уровня позволили снизить раннюю неонатальную смертность, младенческую смертность.
Ключевые слова. Республиканский перинатальный консилиум, беременные высокой группы риска, врожденный порок развития плода, младенческая смертность, Республика Саха (Якутия).

Objective. To analyze the work of the Republican Perinatal Council in the Republic of Sakha (Yakutia).
Materials and methods. A retrospective analysis of the work of the Republican Perinatal Council in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2018–2021 was carried out.
Results. A total of 1553 women were sent to the RPC in 2018–2021. The proportion of group 2 women with changes in biochemical screening, chromosomal and hereditary fetal pathology increased. According to the results of RPC, the routing of pregnant woman is clearly worked out. The effectiveness of RPC can be estimated by the infant mortality rate in the Republic of Sakha (Yakutia) (2021 – 3.6 %).
Conclusions. The work of the Republican Perinatal Council, strict control over the observance of the stages of obstetric care, the introduction of routing sheets in the Republic of Sakha (Yakutia), the concentration of pregnant women and women at high risk for maternal and perinatal pathology in third-level institutions allowed to reduce an early neonatal mortality, infant mortality.
Keywords. Republican Perinatal Council, high-risk pregnant women, congenital malformation of fetus, infant mortality, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение

Использование современных организационных и информационных технологий в системе оказания медицинской помощи населению в регионах с низкой плотностью приобретают особую значимость. Ведущим в этом направлении является методическая помощь, определение групп риска, маршрутизация пациентов [1–3]. В последние годы в России активно реализуется организация перинатального и пренатального консилиума [1, 4–6]. Для Республики Саха (Якутия), имеющей достаточно позитивные демографические показатели, в том числе высокие показатели рождаемости, организация перинатального консилиума жизненно необходима и востребована.

С целью снижения материнской и младенческой смертности, улучшения качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам группы высокого риска по материнской и перинатальной патологии и их новорожденным детям и совершенствования работы акушерско-гинекологическо-терапевтического комплекса в Республике Саха (Якутия) в соответствии с приказом Минздрава Республики Саха (Якутия) от 09.02.2018 г. № 01-07/154 «Об организации перинатального и пренатального консилиума» на базе перинатального центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» организован республиканский перинатальный консилиум (РПК).

Районные и городские акушеры-гинекологи направляют беременных с высокой степенью риска по материнской и перинатальной патологии на РПК для решения вопросов маршрутизации пациентки, тактики ведения беременности, выбора медицинской организации для родоразрешения, определения срока и метода родоразрешения, а также выбора медицинской организации для оказания медицинской помощи ее новорожденному ребенку.

Цель исследования – оценить эффективность работы РПК на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования

Представлен ретроспективный анализ работы Республиканского перинатального консилиума за 2018–2021 гг. по материалам Перинатального центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», медицинских организаций Республики Саха (Якутия). Все пациентки, направленные на РПК, получают консультацию специалистов ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» и ГБУ РС(Я) «Якутская Республиканская клиническая больница».

Показания для направления на РПК подразделяются на две группы: 1-я группа показаний: экстрагенитальные заболевания у беременной с тяжелым течением или в состоянии декомпенсации, заболевания, требующие уточнения диагноза; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение беременности, беременность у женщины в возрасте 15 лет и моложе, иммуноконфликтная беременность, декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, фето-фетальный трансфузионный синдром; 2-я группа показаний: изменения в биохимическом скрининге, хромосомная и наследственная патология плода или подозрение на нее, врожденные пороки развития плода или подозрение на них.

Результаты и их обсуждение

Территориальная характеристика, транспортная доступность и большая отдаленность центральных районных больниц от крупных акушерско-гинекологических стационаров в Республике Саха (Якутия) явились основанием для широкого использования дистанционных телемедицинских консультаций беременных. Специалистами кабинета мониторинга беременных женской консультации ГБУ РС(Я) «Якутская Республиканская клиническая больница» ежедневно проводятся телемедицинские консультации беременных высокой группы риска медицинских организаций республики с последующим приглашением на обследование в перинатальный центр, направлением на РПК. В 2021 г. проведено всего 823 телемедицинских консультации, что на 40 % больше, чем в 2018 г. (в 2018 г. – 493, в 2019 г. – 587, в 2020 г. – 690). Телемедицинских консультаций с федеральными центрами в 2021 г. проведено в 4,8 раза больше, по сравнению с 2018 г. (2018 г. – 25, в 2019 г. – 39, в 2020 г. – 68, в 2021 г. – 119).

Всего за 2018–2021 гг. на РПК было направлено 1553 женщины, в 2018 г. проведено 319 консультаций, в 2019 г. – 405, 2020 г. – 372, 2021 г. – 457. Число беременных, направленных на РПК, за четыре года повысилось в 1,4 раза. Из них в 1-ю группу вошли в 2018 г. – 145 женщин, в 2019 г. – 150, в 2020 г. – 120, в 2021 г. – 147; во 2-ю группу вошли в 2018 г. – 174 женщины, в 2019 г. – 261, в 2020 г. – 252, в 2021 г. – 310.

При анализе работы РПК отмечено, что число беременных с 1-й группой показаний снизилось с 45,5 % в 2018 г. до 33,5 % в 2021 г. Снижение числа беременных с экстрагенитальной патологией на РПК можно объяснить отлаженной работой на первичном звене. На сегодняшний день в республике решена проблема консультаций беременных у смежных специалистов. Четко отработана маршрутизация данного контингента беременных.

При этом число беременных со 2-й группой показаний повысилось с 54,4 % в 2018 г. до 66,5 % в 2021 г.

Среди соматических проблем беременных, направленных на РПК, I место – в 2021 г. занимают заболевания сердечно-сосудистой системы – 54,2 % (2018 г. – 66 %, 2019 г. – 55,3 %, 2020 г. – 57,5 %), II место – заболевания эндокринной системы в 2021 г. – 18,1 %

(2018 г. – 15 %, 2019 г. – 17,5 %, 2020 г. – 20,5 %), III место – заболевания центральной нервной системы в 2021 г. – 13,3 % (2018 г. – 22 %, 2019 г. – 22,3 %, 2020 г. – 10,8 %).

Показания к прерыванию беременности определялись только после совместной консультации с детскими хирургами, кардиологами, сердечно-сосудистыми хирургами, нейрохирургами, врачами ультразвуковой диагностики, врачами-генетиками.

Все беременные женщины с тяжелыми врожденными пороками развития (ВПР) сердечно-сосудистой системы у плода были консультированы в режиме онлайн в Федеральных центрах сердечно-сосудистой хирургии. Прерывание беременности по медицинским показаниям рекомендовалось при наличии у плода врожденного порока сердца (ВПС), не совместимого с жизнью, или сочетанных пороков с неблагоприятным прогнозом. Всем беременным женщинам с ВПР ЦНС у плода были проведены МРТ плода. Прерывание беременности по медицинским показаниям рекомендовалось при наличии у плода ВПР ЦНС, не совместимого с жизнью, или сочетанных пороков с неблагоприятным прогнозом.

Среди хромосомных аномалий чаще выявлялись синдром Дауна, Эдвардса, полиплоидии.

На заседании РПК беременной женщине (семье) предоставляется полная информация о результатах обследования и прогнозе для здоровья и жизни самой женщины и новорожденного ребенка. При наличии ВПР у плода предоставляется информация о результатах медико-генетического консультирования, о прогнозе для здоровья и жизни новорожденного ребенка, методах лечения, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, их последствиях. На основании беседы с медицинским психологом семья принимает решение о вынашивании или прерывании беременности на основе информированного добровольного согласия.

Прерывание беременности по медицинским показаниям в 2021 г. было всего произведено 111 пациенткам, что составило 24,3 % от общего числа беременных, направленных на РПК. В 2018 г. – 124 (38,9 %), в 2019 г. – 131 (31,9 %), в 2020 г. – 130 (35 %). Удельный вес прерываний беременности по медицинским показаниям в 2021 г. снизился в 1,6 раза по сравнению с 2018 г.

В динамике за четыре года отмечается снижение прерывания беременности по медицинским показаниям в 1-й группе в 3,3 раза. Работа РПК позволила упорядочить деятельность медицинских организаций республики с беременными с тяжелой экстрагенитальной патологией. Основными показаниями для прерывания беременности со стороны женщины были тяжелая соматическая патология, физиологическая незрелость, онкологические заболевания.

Во 2-й группе имелась тенденция роста прерывания беременности по медицинским показаниям с 88 в 2018 г. до 108 в 2020 г., но в 2021 г. уменьшилась до 90 случаев. При сравнении с 2018 г. число прерывания беременности по медицинским показаниям по поводу ВПР плода в 2021 г. осталось на уровне 2018 г. Ведущими причинами к прерыванию беременности из-за нарушения развития плода являлись ВПР, не совместимые с жизнью (2018 г. – 19,3 %, в 2019 г. – 25,5 %, в 2020 г. – 33,3 %, в 2021 г. – 30 %), пороки ЦНС, не совместимые с жизнью (2018 г. – 15,9 %, в 2019 г. – 14,1 %, в 2020 г – 12 %, в 2021 г. – 14,4 %), и хромосомные заболевания (2018 г. – 30,6 %, в 2019 г. – 24,2 %, в 2020 г. – 30,5 %, в 2021 г. – 40 %). После искусственного прерывания беременности по поводу ВПР и хромосомных аномалий плода пациентки приглашаются в медико-генетический центр, где проводится консультирование с рекомендациями планирования бе-

ременности и обследования при последующей беременности.

По результатам рассмотрения беременных высокой группы риска по перинатальной патологии на РПК проводился выбор медицинской организации для родоразрешения. На родоразрешение в федеральные центры направлены в 2018 г. 10 женщин, в 2019 г. – 16, в 2020 г. – 13, в 2021 г. – 30. В Перинатальный центр ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» направлены в 2018 г. – 61 женщина, в 2019 г. – 100, в 2020 г. – 107, в 2021 г. – 73; в Перинатальный центр ГБУ РС(Я) «Якутская Республиканская клиническая больница» в 2018 г. – 6 женщин, в 2019 г. – 4, в 2020 г. и 2021 г. таковых не было. За период работы РПК число женщин, направленных на родоразрешение в федеральные центры, повысилось в 2,8 раза. Основными показаниями направления на родоразрешение в федеральные центры в 2021 г. стали предлежание плаценты с врастанием плаценты (50 % – 15 случаев), 26,7 % – ВПР плода, 23,3 % – экстрагенитальная патология беременной.

Эффективность пренатальной диагностики можно оценить показателем младенческой смертности в Республике Саха (Якутия), данный показатель в 2021 г. снизился до 3,6 ‰ (2018 г. – 5,1 ‰, 2019 г. – 4,9 ‰, 2020 г. – 4,5 ‰), что ниже показателя младенческой смертности в Российской Федерации (2021 г. – 4,6 ‰) и Дальневосточном федеральном округе (2021 г. – 5,1 ‰).

Доля ВПР в структуре причин младенческой смертности составила в 2021 г. – 11,9 % (2018 г. – 23,3 %, 2019 г. – 28,6 %, 2020 г. – 4,5 %).

При выявлении нарушений организации медицинской помощи беременным высокой группы риска случаев ненадлежащей организации пренатальной диагностики и по результатам года ежегодно в медицинские организации направляются информационно-методические письма. Результаты работы РПК докладываются на видеоселекторных совещаниях Минздрава Республики Саха (Якутия) для медицинских организаций республики, семинарах и круглых столах для акушеров-гинекологов, неонатологов и врачей ультразвуковой диагностики.

Выводы

При анализе работы Республиканского перинатального консилиума в период за 2018–2021 гг. отмечается повышение числа беременных, направленных на консилиум, в 1,4 раза. Четкое соблюдение маршрутизации беременных в республике, системная работа РПК, проведение телемедицинских консультаций с федеральными центрами в сложных случаях позволило снизить число прерываний беременности в 3,3 раза. Своевременное выявление и направление беременных с некорригируемым ВПР плода и хромосомной аномалией на прерывание беременности позволили снизить показатель младенческой смертности в Республике Саха (Якутия) 2021 г. до 3,6‰.

Библиографический список

1. *Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Одегова Н.О. и др.* Анализ эффективности новых диагностических подходов в Российской Федерации к пренатальной диагностике частых генетических заболеваний, имеющих медицинскую и социальную значимость. Российский вестник акушера-гинеколога 2015; 15 (6): 12–16.

2. *Арутюнянц А.Г., Овчинникова М.Б.* Телемедицина в акушерстве на территориях с низкой плотностью населения: правовые основы и практические результаты интеграции. Медицинская наука и образование Урала 2021; 22 (3): 27–32.

3. *Климов В.А.* Маршрутизация пациентов при критических состояниях в акушерстве. Главврач 2019; 4: 4–16.

4. *Москвичева М.Г., Сахарова В.В., Семенов Ю.А. и др.* Опыт работы областного перинатального консилиума на территории Челябинской области. Российский медицинский журнал 2016; 22 (1): 4–6.

5. *Кучеров Ю.И., Стыгар А.М., Жиркова Ю.В. и др.* Перинатальный консилиум при пороках развития. Детская хирургия 2016; 4: 211–215.

6. *Семенов Ю.А., Долгушина В.Ф., Москвичева М.Г. и др.* Роль трехуровневой системы службы родовспоможения Челябинской области в реализации мер по снижению перинатальной смертности. Профилактическая медицина 2020; 23 (4): 14–20.

References

1. *Zhuchenko L.A., Andreeva E.N., Odegova N.O. et al.* Analysis of the effectiveness of new diagnostic approaches in the Russian Federation to the prenatal diagnosis of frequent genetic diseases of medical and social significance. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist* 2015; 15 (6): 12–16 (in Russian).

2. *Arutyunyants A.G., Ovchinnikova M.B.* Telemedicine in obstetrics in areas with low population density: legal foundations and practical results of integration. *Medical science and education of the Urals* 2021; 22 (3): 27–32 (in Russian).

3. *Klimov V.A.* Routing of patients in critical conditions in obstetrics. *The head doctor* 2019; 4: 4–16 (in Russian).

4. *Moskvicheva M.G., Sakharova V.V., Semenov Yu.A. et al.* Experience of the regional perinatal council in the Chelyabinsk region. *Russian Medical Journal* 2016; 22 (1): 4–6 (in Russian).

5. *Kucherov Yu.I., Stygar A.M., Zhirkova Yu.V. et al.* Perinatal consultation for malformations. *Pediatric surgery* 2016; 4: 211–215 (in Russian).

6. *Semenov Yu.A., Dolgushina V.F., Moskvicheva M.G. et al.* The role of the three-level maternity service system of the Chelyabinsk region in the implementation of measures to reduce perinatal mortality. *Preventive medicine* 2020; 23 (4): 14–20 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 22.07.2022
Одобрена: 15.08.2022
Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Роль республиканского перинатального консилиума в снижении показателя младенческой смертности в Республике Саха (Якутия) / Т.Ю. Павлова, А.Л. Сухомясова, Н.И. Дуглас, В.К. Титова, Т.Е. Бурцева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 84–89. DOI: 10.17816/pmj39684-89

Please cite this article in English as: Pavlova T.Yu., Sukhomyasova A.L., Douglas N.I., Titova V.K., Burtseva T.E. Role of Republican Perinatal Council in reducing infant mortality rate in the Republic of Sakha (Yakutia). *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 84-89. DOI: 10.17816/pmj39684-89

Научная статья
УДК 614.253: 616-036.88]: 1
DOI: 10.17816/pmj39690-96

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА НА ЭВТАНАЗИЮ

Ю.А. Уточкин, А.В. Поповская*, А.В. Минасанова
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

MODERN VIEW OF MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS ON EUTHANASIA

Yu.A. Utochkin, A.V. Popovskaya*, A.V. Minasanova
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить уровень знаний и выявить современный взгляд студентов-медиков на процедуру эвтаназии.

Материалы и методы. В ходе исследования было проанкетировано 100 студентов медицинского университета. Больше половины (52 %) респондентов в возрасте 20–21 года, 36 % – это молодые люди в возрасте 22–23 лет, 10 % – это студенты в возрасте 18–19 лет и оставшиеся 2 % составили респонденты в возрасте 24–25 лет.

Результаты. В ходе анкетирования студентов выявлено, что, несмотря на то что половина (50 %) студентов являются приверженцами основных мировых религий (которые относятся негативно к процедуре эвтаназии), лишь 7 % высказались против эвтаназии из-за религиозных соображений. Только пятая часть студентов (23 %) знала обо всех вариантах эвтаназии, а 18 % из опрошенных не знали ни об одном варианте эвтаназии. Почти половина (47,5 %) студентов ответили, что каждый должен распоряжаться жизнью, как хочет. И такая же часть (47,5 %) – что данное решение зависит от обстоятельств. Причём почти половина (47 %) студентов согласились бы на проведение эвтаназии родственникам в случае тяжёлого заболевания.

Выводы. Такая процедура, как эвтаназия, не может иметь однозначной оценки. И, несмотря на полученные медицинские знания, наши студенты все еще недостаточно владеют информацией о самой процедуре, чтобы рационально оценивать все преимущества и недостатки.

Ключевые слова. Эвтаназия, болезнь, пациент, студенты, смерть.

© Уточкин Ю.А., Поповская А.В., Минасанова А.В., 2022
тел. +7 952 316 61 66
e-mail: anna12popovskaya@gmail.com
[Уточкин Ю.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1; Поповская А.В. (*контактное лицо) – студентка V курса педиатрического факультета; Минасанова А.В. – студентка V курса педиатрического факультета].

© Utochkin Yu.A., Popovskaya A.V., Minasanova A.V., 2022
tel. +7 952 316 61 66
e-mail: anna12popovskaya@gmail.com
[Utochkin Yu.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare № 1; Popovskaya A.V. (*contact person) – fifth-year student, Pediatric Faculty; Minasanova A.V. – fifth-year student, Pediatric Faculty].

Objective. To assess the level of knowledge and identify the modern view of medical students on the procedure of euthanasia.
Material and methods. During the study, 100 students of medical university were surveyed. More than half (52 %) of respondents aged 20–21, 36 % were young people aged 22–23, 10 % – students aged 18–19 and the remaining 2 % were respondents aged 24–25.
Results. During the survey of students, it was revealed that despite the fact that half (50 %) of students are adherents of the main world religions (who have a negative attitude towards the euthanasia procedure), only 7 % were against euthanasia because of religious considerations. Only one fifth of the students (23 %) knew about all options for euthanasia. In addition, 18 % of those surveyed did not know about any option for euthanasia. Almost half (47.5 %) of the students answered that everyone should manage life as they want, and the same part (47.5 %) of respondents – that this decision depends on the circumstances. Moreover, almost half (47 %) of the students would agree to euthanasia for relatives in case of a serious illness.
Conclusions. Such a procedure as euthanasia cannot have an unambiguous assessment. Despite the acquired medical knowledge, our students still do not have enough information about the procedure itself to rationally evaluate all the advantages and disadvantages.
Keywords. Euthanasia, disease, patient, students, death.

Введение

Термин «эвтаназия» впервые был употреблен Френсисом Беконом в XVII в. для определения «легкой смерти». Первые общества в поддержку эвтаназии возникли в 1934 г. в Англии и в 1935 г. В США.

Эвтаназия – слово греческого происхождения совместившее в себе два понятия: «танатос» – смерть и «эв» («эй», «эу») – хороший, благий, т.е. «хорошая, благая смерть».

В научной литературе используются различные написания этого термина [1]. Этический кодекс РФ в ст. 14 предусматривает: «Эвтаназия как акт преднамеренного лишения жизни пациента по его просьбе или по просьбе его близких – недопустима, в том числе и в форме пассивной эвтаназии».

Настоящее понимание явления, носящего названия эвтаназии, включает в себя целый комплекс взаимосвязанных аспектов, среди которых обычно выделяют биолого-медицинский, религиозный, моральный и юридический.

В последнем издании Большой Медицинской Энциклопедии говорится: «Эвтаназия – намеренное ускорение наступления смерти неизлечимого больного с целью прекращения его страданий» [2].

В современной науке термин трактуется как устранение страданий при инкурабельных болезнях с помощью анестетиков, или наркотиков в смертельных дозах. Однако религия, закон и медицинская этика отвергают все формы самоуничтожения.

Одним из первых государств в области легализации добровольной смерти стали Нидерланды. Благоприятные условия для эвтаназии существовали там ещё с 1984 г., когда Верховный суд страны признал добровольную эвтаназию приемлемой. В 1993 г. здесь был издан специальный список из 12 обязательных пунктов, который и был положен в основу закона об эвтаназии. 1 апреля 2002 г. закон официально вступил в силу, и Нидерланды стали первой страной в мире, законодательно закрепившей за смертельно больными пациентами право на активную эвтаназию [3]. Далее эвтаназия была легализована в Бельгии в 2002 г., а с апреля 2005 г. в аптеках Бельгии появились специальные наборы, позволяющие упростить процедуру добровольного ухода из жизни. В набор входит одноразовый шприц с ядом и другие необходимые для инъекции средства. Данный набор может заказать только практикующий врач, который должен указать точную дозировку отравляющего вещества. Оформить

заказ можно после обращения в одну из аптек, имеющих необходимую лицензию [4]. Также в 2014 г. палата представителей Бельгии проголосовала за легализацию детской эвтаназии. И уже в марте 2014 г. Король Бельгии Филипп подписал данный закон, несмотря на то что ему была предоставлена петиция католического движения Citizen Go против легализации добровольного ухода из жизни детей при помощи врачей.

В России в 2012 г. было проведено исследование фондом «Общественное мнение», которое показало, что в нашей стране оказалось поровну сторонников и противников эвтаназии [5].

Результаты и их обсуждение

Непосредственное отношение к процедуре эвтаназии имеют врачи, которые сталкиваются с данной проблемой в своей профессиональной практике. Поэтому мы решили узнать, как будущие врачи – студенты ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера – относятся к данной проблеме. Для достижения поставленной цели было проведено социологическое исследование методом анкетирования. Общее количество участников – 100 студентов. Больше половины (52 %) респондентов находились в возрасте 20–21 года, 36 % – это молодые люди в возрасте 22–23 лет, 10 % – это студенты в возрасте 18–19 лет и оставшиеся 2 % составили респонденты в возрасте 24–25 лет.

Мировоззрение и регуляцию многих вопросов в жизни человека определяет его приверженность к той или иной религии. Поэтому первым вопросом, который мы задали, был «Какой религии вы придерживаетесь?»: 46 % респондентов ответили, что придерживаются православия, треть из опрошенных студентов (35 %) – атеисты, 11 % затрудняются ответить на данный вопрос, 4 % исповедуют ислам и оставшиеся студенты придерживаются буддизма, католицизма, протестантизма и агностицизма – по 1 % соответственно. Следовательно, можно прийти к выводу что половина студентов – приверженцы мировых религий, которые могут отнестись негативно к процедуре эвтаназии из-за того, что их религия запрещает данную процедуру. Но, как показывает опрос, среди наших студентов лишь 7 % высказались против эвтаназии из-за религиозных соображений.

Есть множество различных определений слова «эвтаназия». Мы выбрали наиболее популярные из них и решили задать вопрос «Какие определения слова эвтаназия Вам кажется наиболее подходящем?». Половине студентов (51 %) показалось наиболее подходящим определение «Ускорение по просьбе пациента его смерти какими-либо действиями (бездействием) или средствами, в том числе и прекращение мероприятий по искусственному поддержанию жизни пациента». И второй вариант по популярности (его выбрали 47 % опрошенных) это определение «Безболезненное умерщвление неизлечимо больного человека, получившего тяжелое увечье, с целью прекращения его мук и страданий».

По характеру эвтаназию принято делить на активную и пассивную. Активная эвтаназия осуществляется путем активных медико-социальных действий врача. Пассивная эвтаназия предполагает отказ от проведения или прекращение медико-социальных мероприятий, направленных на спасение жизни пациента. С точки зрения роли волеизъявления пациента в акте эвтаназии последняя может быть добровольной или принудительной. Добровольная эвтаназия основана на «доброй воле», свободном желании дееспособного, вменяемого пациента. Осознание пациентом последствий осуществляемого на основании его просьбы акта является обязательным признаком добровольной эв-

таназии. Принудительная эвтаназия заключается в том, что на волеизъявление пациента оказывается давление со стороны семьи, а также с врачебной стороны. Также если врач руководствуется в вопросе эвтаназии только желаниями родственников, не учитывая по каким-либо причинам сторону пациента, то это тоже является принудительной эвтаназией [2]. Все представленные выше варианты эвтаназии мы предложили студентам в качестве ответа на вопрос «Какие виды эвтаназии Вы знаете?». Знали обо всех вариантах эвтаназии только лишь 23 % студентов, что является невысоким показателем осведомленности студентов по этому поводу. А 18 % опрошенных не знали не об одном варианте из предложенных.

Следующий взаимосвязанный вопрос, который мы задали респондентам: «Эвтаназия и должна быть исключительно добровольной или может быть принудительной (т.е. с согласия родственников и заключением врачей, но без согласия пациента)?» 43 % считают, что возможны оба варианта, а 35 % студентов считают, что эвтаназия должна быть исключительно добровольной.

В современном мире актуальна дилемма между правом человека на жизнь и на смерть, и это настоящий вызов современному миру как в этическом плане, так и в законодательном. Поэтому мы решили узнать, а как студенты относятся к данной проблеме, и задали следующие вопросы, первый из них: «Допустим ли сознательный уход из жизни?». Здесь мнения студентов разошлись на два крупных лагеря. 47,5 % студентов ответили, что каждый человек имеет право распоряжаться жизнью так, как он хочет. 47,5 % опрошенных ответили, что всё зависит от обстоятельств, в которых прибывает сейчас человек. И оставшиеся 5 % сказали, что ни при каких условиях недопустим сознательный уход из жизни. И на второй вопрос: «Считаете ли Вы, что человек имеет право на достойную смерть (т.е. безболезненную смерть в спокойной обстановке)?», почти все (94 %) студенты ответили положительно.

Далее респондентам был задан вопрос: «В случае тяжелого и болезненного умирания родственника согласились бы Вы на эвтаназию?». 46 % ответили, что они бы согласились на проведение их близким родственникам данной процедуры. Такое же количество респондентов затрудняются ответить на данный вопрос. 8 % не согласились бы на проведение данной процедуры своим родственникам.

И здесь встает вопрос «Считается ли эвтаназия актом милосердия?», ведь проявление милосердия – это сострадательное, доброжелательное отношение к человеку, и считается одним из светлых человеческих качеств уже долгие века. Больше половины (65 %) опрошенных ответили, что считают эвтаназию актом милосердия.

На вопрос о легализации эвтаназии сложно ответить однозначно, этот вопрос требует тщательной проработки во многих сферах общества. Если говорить об общемировой практике легализации, то уже существуют международные нормо-правовые акты, которые регулируют процедуру эвтаназии. Чтобы узнать отношение к распространению эвтаназии в общемировом поле, мы задали вопрос «Допускаете ли Вы введение эвтаназии в современную общемировую клиническую практику?». Большинство (73 %) респондентов согласились с общемировым введением, а 11 % были против.

Далее мы задали два вопроса, касающиеся отношения студентов к легализации эвтаназии, при этом ответ на вопрос мог быть не один. Это вопросы: «Если Вы за легализацию эвтаназии, то почему?» и «Если Вы против легализации эвтаназии, то почему?». Отвечая на первый вопрос, большинство студентов (73,9 %) выбрали ответ: каждый

человек имеет право находясь на грани смерти, облегчить свои страдания; следующие по популярности (63,9 и 59,1 % соответственно): при отказе от эвтаназии пациент продолжит испытывать невыносимые страдания, что может рассматриваться как насилие и пытка; бывают случаи когда коматозное состояние необратимо, и искусственное поддержание жизни приносит лишь боль близким людям. Также были студенты, которые согласились с тем, что эвтаназия избавит неизлечимо больного человека от укоров совести перед родными и финансовых затрат со стороны его близких людей, а также со стороны медицинской организации, которая тратит ресурсы на поддержание жизненных функций пациента. Среди аргументов против легализации эвтаназии самым популярным (75,4 %) оказалось сомнение в том, что данная процедура будет хорошо проработана и представители органов власти не будут злоупотреблять ею. С тем, что решение об эвтаназии может быть осуществлено поспешно и невзвешенно, а в состоянии болезни практически невозможно избежать упреков совести, согласилась половина (54,4 %) опрошенных. Следующие два ответа (оба по 42,1 %) выражают обеспокоенность злоупотреблением властью со стороны медицинского персонала, а также опасение, что врач может допустить ошибку вследствие принудительного волеизъявления пациента, родственников и других людей. И, кроме того, эвтаназия противоречит кодексу медицинской этики, где заложена обязанность сохранения жизни – с этим согласились 15,6 % студентов.

Эвтаназия является сложным и долгим процессом, требующим необходимых навыков у врача, которые могут быть освоены, например, при получении специального дополнительного образования, включающего в себя не только знания и навыки в области здравоохранения, но и знания нормативно-правовых актов конкретной страны. Следовательно, был задан вопрос: «Может ли врач, с Вашей точки зрения, проводить эвтаназию, или это должен быть отдельный специалист в области здравоохранения?». Подавляющее число (85 %) респондентов понимают, что данную манипуляцию должен проводить отдельный специалист, а оставшиеся (14 %) согласны с тем, что эвтаназию может проводить врач общей практики.

Официально в большинстве стран с 18 лет гражданин имеет право осуществлять в полном объеме свои права и обязанности. В том числе он самостоятельно дает разрешения на все медицинские манипуляции. Но что делать, если эвтаназию хотят провести гражданину младше 18 лет? Например, в Нидерландах, стране, являющейся родоначальнице современной эвтаназии, действует специальный закон, который регламентирует процедуру эвтаназии у детей от 12 до 18 лет. Именно этот факт подтолкнул к следующему вопросу: «По вашему мнению, право на эвтаназию должно быть только у человека старше 18 лет?». И здесь мнения разделились пополам: половина студентов считает, что право на эвтаназию должны иметь только совершеннолетние люди, а другие 50 % считают, что лица до 18 лет также имеют это право, но лишь с согласия родителей.

В этическом кодексе российского врача, а также в ст. 71 ФЗ «Основы законодательства РФ об охране здоровье граждан» указан запрет на эвтаназию в любой форме [6]. Поэтому мы задали вопрос «Как Вы думаете, на данный момент возможно ли появление эвтаназии в России?». И подавляющее большинство (80 %) респондентов сказали, что нет. А на вопрос «Какой вид эвтаназии мог бы быть легализован в РФ?» 48 % студентов ответили, что могла бы быть легализована пассивная эвтаназия, 40 % сказали, что может быть легализована как активная, так и пассивная, а оставшиеся 12 % высказались за

легализацию активной эвтаназии. Нормы права показывают, что эвтаназия запрещена и наказуема. Однако некоторые нормативно-правовые акты РФ опосредованно содержат нормы, которые приводят к латентному применению пассивной эвтаназии. В связи с этим был задан вопрос «Как Вы думаете, существует ли в настоящее время "скрытая" пассивная эвтаназия в РФ?» И тут студенты разбились на два крупных лагеря: 49 % согласны с существованием «скрытой» пассивной эвтаназии в РФ, а 46 % затрудняются ответить на данный вопрос, наверное, это связано с запутанностью студентов в законах РФ, но также и с малым опытом клинической практики; оставшиеся 5 % отрицают существование «скрытой» пассивной эвтаназии.

Для того чтобы регулировать случаи, подходящие под описание «скрытой» пасивной эвтаназии в РФ, необходимо создать единый декларирующий правовой документ, который полностью исключает возможность разночтения критериев, касающихся отношения к данному социальному явлению (эвтаназии) как с медицинских, так и с юридических позиций. И с данным подходом согласились 77,2 % студента, которые в свою очередь согласились с утверждением «Эвтаназия все равно существует вне правового поля, а специальный закон будет контролировать этот процесс».

Выводы

Если сравнивать российский опрос, проведенный фондом «Общественное мнение», который показал, что в нашей стране оказалось поровну сторонников и противников эвтаназии, и наш опрос, то студенты-медики в большинстве случав высказались за эвтаназию. Но студенты опасаются, что все этапы процедуры эвтаназии могут быть недостаточно проработаны с точки зрения закона, а это в дальнейшем может привести к печальным последствиям. Студенты-медики все еще недостаточно владеют информацией о процедуре, чтобы рационально оценивать все преимущества и недостатки эвтаназии. Возможно, это связано с малым опытом работы в медицинской сфере, ведь они только в начале своего пути в здравоохранении.

В результате нашего исследования можно прийти к выводу, что невозможно дать однозначную оценку такой сложной процедуре, как эвтаназия. Эвтаназия – это часть извечного философского вопроса о жизни и смерти, поэтому сформировать своё мнение об эвтаназии каждый должен для себя сам.

Библиографический список

1. *Громов А.П.* Эйтаназия. Судебно-медицинская экспертиза 1992; 4: 3–5.

2. *Гюлишанова И.А.* Понятие и виды эвтаназии. Юристъ – Правоведъ 2009; 6.

3. *Кривоногов Н.А.* Современные аспекты эвтаназии 2012. Вятский медицинский вестник 2009; 1: 127–128.

4. *Тюрин М.И., Литвяк Л.Г.* Евразийский союз учёных 2014; 8–10.

5. *Павлова М.А., Мхитарян Л.Ю.* Эвтаназия. Проблемы правового регулирования. Вестник научной ассоциации студентов и аспирантов исторического факультета Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета. Серия: Studis historica juvenum 2010; 1 (6).

6. Этический кодекс российского врача М. 1995; 11.

References

1. *Gromov A.P.* Euthanasia. Forensic *Medical Examination* 1992; 4: 3–5 (in Russian).

2. *Gulishanova I.A.* The concept and types of euthanasia. *Jurist – Jurist* 2009; 6 (in Russian).

3. *Krivonogov N.A.* Modern aspects of euthanasia 2012. *Vyatka Medical Bulletin* 2009; 1: 127–128 (in Russian).

4. *Tyurin M.I., Litvyak L.G.,* Eurasian Union of Scientists 2014; 8–10 (in Russian).

5. *Pavlova M.A., Mkhitaryan L.Yu.* Euthanasia. Problems of legal regulation. *Bulletin of the Scientific Association of Students and Postgraduates of the Faculty of History of the Perm State Humanitarian and Pedagogical University. Series: Studis historica juvenum* 2010; 1 (6) (in Russian).

6. Ethical code of the Russian doctor. Moscow 1995; 11 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 12.10.2022
Одобрена: 25.10.2022
Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Уточкин, Ю.А. Современный взгляд студентов медицинского университета на эвтаназию / Ю.А. Уточкин, А.В. Поповская, А.В. Минасанова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 90–96. DOI: 10.17816/pmj39690-96

Please cite this article in English as: Utochkin Yu.A., Popovskaya A.V., Minasanova A.V. Modern view of medical university students on euthanasia. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 90-96. DOI: 10.17816/pmj39690-96

Научная статья
УДК 618.3/.7 – 036.88 – 036.22
DOI: 10.17816/pmj39697-105

ФАКТОРЫ РИСКА МАТЕРИНСКОЙ И НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ СОСТОЯНИЙ

С.Н. Берсенева[1]*, Н.В. Исаева[2], М.М. Падруль[2], Е.В. Черкасова[3]

[1]Перинатальный центр Пермской краевой клинической больницы,
[2]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[3]Министерство здравоохранения Пермского края, г. Пермь, Россия

RISK FACTORS OF MATERNAL AND FAILED MATERNAL MORTALITY, PREDICTION OF SEVERE OBSTETRIC CONDITIONS

S.N.Berseneva[1]*, N.V. Isaeva[2], M.M. Padrul[2], E.V. Chercasova[3]

[1]Perinatal Center of Perm Regional Clinical Hospital,
[2]Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
[3]Ministry of Health of Perm Krai, Perm, Russian Federation

Цель. На основе клинико-эпидемиологических особенностей определить приоритетные факторы риска материнской и несостоявшейся материнской смертности и разработать научно обоснованные пациентоцетричные модели прогноза тяжелых акушерских состояний.

Материалы и методы. Первичная документация благополучных и неблагополучных материнских исходов, имевших место на I, II, III уровнях медицинских организаций в г. Перми и территориях Пермского края с 2007 по 2018 г. Методом случайной выборки сформированы две группы наблюдения (женщины с несостоявшейся материнской смертностью; погибшие женщины) и группа контроля. Проводились аналитические эпидемиологические исследования «случай – контроль» с определением доверительных интервалов, этиологической доли, с применением программ Epi Info и Excel® 2016 MSO, пакета прикладных электронных таблиц Stat2015 авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016), программы MedCalc® 15.8 Portable.

© Берсенева С.Н., Исаева Н.В., Падруль М.М., Черкасова Е.В., 2022
тел. +7 952 325 26 74
e-mail: bers.s2014@yandex
[Берсенева С.Н. (*контактное лицо) – акушер-гинеколог; Исаева Н.В. – профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1; Падруль М.М. – профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии; Черкасова Е.В. – доктор медицинских наук, заместитель начальника управления по организации медицинской помощи детскому населению и родовспоможению, реабилитации и паллиативной помощи, начальник отдела по родовспоможению и организации репродуктивных технологий].

© Berseneva S.N., Isaeva N.V., Padrul M.M., Cherkasova E.V., 2022
tel. +7 952 325 26 74
e-mail: bers.s2014@yandex
[Berseneva S.N. (*contact person) – obstetrician-gynecologist; Isaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare №1; Padrul M.M. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology; Cherkasova E.V. – MD, PhD, Deputy Chief of the Department for Organization of Medical Care to Child Population and Obstetrics, Rehabilitation and Palliative Care, Head of the Department of Obstetrics and Organization of Reproductive Technologies].

Результаты. Установлены общественно-поведенческие, общесоматические, акушерско-гинекологические факторы риска, частота встречаемости которых среди женщин с несостоявшейся материнской смертностью в 1,4–4,3; 1,2–25,5; 1,1–7,6 раза выше, а в группе умерших матерей в 1,9–9,0; 1,7–29,5; 2,8–9,0 раза выше, чем в группе здоровых участников. Определены «индикаторы материнской смерти», увеличивающие риск перехода несостоявшейся материнской смерти в материнскую смерть. Ранние клинико-лабораторные признаки тяжелых акушерских состояний (высокий показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), мочевины и креатинина, сниженный уровень фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), удлинение тромбинового времени (ТВ)) достоверно чаще встречаются в группах с неблагополучными исходами, как и инфекционно-воспалительные, гипертензивные осложнения, коморбидность, высокий процент преждевременных родов и соответственно тяжелые перинатальные исходы.
Выводы. Определены достоверно значимые факторы риска, на основе которых разработаны научно обоснованные модели оценки вероятности развития критических акушерских состояний.
Ключевые слова. Материнская смертность, несостоявшаяся материнская смертность, «индикаторы материнской смерти», общественно поведенческие, общесоматические, акушерско-гинекологические факторы риска, ранние клинико-лабораторные факторы риска.

Objective. To determine the priority risk factors for maternal mortality (MM) and failed maternal mortality (FMM) on the basis of clinical and epidemiological features and to develop scientifically based patient-centered models for predicting severe obstetric conditions.
Materials and methods. Primary documentation of successful and dysfunctional maternal outcomes that occurred at the levels I, II, III of medical organizations in Perm and the territories of Perm Krai from 2007 to 2018. Using random sampling, two observation groups were formed: women with failed maternal mortality, deceased women and the control group. Analytical epidemiological "case-control" studies were carried out, which included the determination of confidence intervals, etiological accuracy using Epi Info and Excel ® 2016 MSO programs, a package of applied electronic tables Stat2015 of the author (© V.S. Sheludko, 2001–2016), the MedCalc ® 15.8 Portable program.
Results. Socio-behavioral, general somatic, obstetric-gynecological risk factors, the frequency of occurrence of which among women with failed maternal mortality was 1,4–4,3; 1,2–25,5; 1,1–7,6 times more often, and in the group of deceased mothers 1,9–9,0; 1,7–29,5; 2,8–9,0 times higher than in the group of healthy participants. The "indicators of maternal death" have been identified, which increase the risk of a failed maternal death turning into maternal death. Early clinical and laboratory signs of severe obstetric conditions are the following: high leukocyte intoxication index (LII), elevated levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea and creatinine, decreased levels of fibrinogen, prothrombin index (PTI), prolongation of thrombin time (TT). Infectious-inflammatory, hypertensive complications, comorbidity, a high percentage of premature births and, accordingly, severe perinatal conditions are significantly more common in groups with unfavorable outcomes.
Conclusions. In the course of the study, reliably significant risk factors were identified, on the basis of which scientifically based models for assessing the probability of developing critical obstetric conditions were worked out.
Keywords. Maternal mortality, failed maternal mortality, "indicators of maternal death", social behavioral, general somatic, obstetric and gynecological risk factors, early clinical and laboratory risk factors.

Введение

При анализе организации службы родовспоможения принято оценивать материнскую смертность (МС) и несостоявшуюся материнскую смертность (НМС). Количественные характеристики МС и НМС считают самыми интегрированными показателями репродуктивного здоровья населения, отражающими уровень социально-экономического развития страны, доступность, качество и безопасность оказания медицинской помощи [1, 2].

В России за последние десятилетия появилась стойкая тенденция к снижению МС (от

50,2 на 100 тыс. живорожденных в 1997 г. до 9,8 на 100 тыс. живорожденных в 2019 г.). В 2020 г. показатель материнской смертности составил 11,2 на 100 тыс. живорожденных. Но этот факт не должен успокаивать: 40 % материнской смертности в Европейском регионе приходится на Российскую Федерацию [3]. В РФ показатель МС долгое время был выше, чем в экономически развитых странах мира, но в 2014 г. он снизился до 10,8 случая на 100 тыс. живорождений, а в 2019 г. достиг показателя 9,0 [4].

В последнее время среди неблагополучных материнских исходов стали уделять пристальное внимание группе пациенток с «материнской заболеваемостью, едва не лишившей женщину жизни» (near miss maternal morbidity), или near miss («почти потерянные», «едва не умершие») – несостоявшаяся материнская смертность, выжить при которой позволяет исключительно оказание высококвалифицированной медицинской помощи [5].

Анализ показателей МС в РФ говорит о наличии в стране заметных успехов в снижении материнских потерь. Динамика МС в РФ позволила сделать вывод, что в России создана и достаточно успешно функционирует система оказания неотложной акушерской помощи. Следовательно, на сегодняшний день для дальнейшего снижения показателя МС требуется раннее, донозологическое выявление существующих факторов риска у беременной пациентки. Актуальным направлением становиться разработка прогностических критериев оценки вероятности возникновения материнских неблагополучных исходов.

В связи с вышеизложенным представляется интерес исследовать клинико-эпидемиологические особенности МС и НМС и доказательную базу причин и условий, приведших к тяжелым акушерским осложнениям.

Цель исследования – на основе выявленных клинико-эпидемиологических особенностей определить приоритетные факторы риска МС и НМС и разработать научно обоснованный прогноз вероятности возникновения неблагополучных материнских исходов.

Материалы и методы исследования

Первичная документация благополучных и неблагополучных материнских исходов, имевших место на I, II, III уровнях медицинских организаций в г. Перми и территориях Пермского края с 2007 по 2018 г. Методом случайной выборки сформированы две группы наблюдений (женщины с несостоявшейся материнской смертностью; погибшие женщины) и группа контроля. Проводились аналитические эпидемиологические исследования «случай – контроль» с определением доверительных интервалов, этиологической доли, с применением программ Epi Info [1, 2] и Excel® 2016 MSO, пакета прикладных электронных таблиц Stat2015 авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016), программы MedCalc® 15.8 Portable.

Результаты и их обсуждение

По влиянию на риск развития несостоявшейся материнской смертности установлены восемь общественно-поведенческих факторов риска: возраст старше 30 лет (*OR* = 4,1); не состоит браке (*OR* = 4,3), отсутствие высшего образования (*OR* = 4,1); проживает в сельской местности (OR = 3,5); контакт с ВИЧ-инфицированным партнером (*OR* = 2,9); не трудоустроена (*OR* = 2,4); муж-инвалид (*OR* = 1,4); табакокурение (*OR* = 1,4). 24 общесоматических, 15 акушерско-гинекологических факторов, повышающих риск развития несостоявшейся материнской

смертности в 1,4–4,3; 1,2–25,5; 1,1–7,6 раза соответственно, и восемь общественно-поведенческих, 24 общесоматических, восемь акушерско-гинекологических факторов, повышающих риск развития материнской смертности в 1,9–9,0; 1,7–29,5; 2,8–9,0 раза соответственно. В общей сумме значимых установлено 12 общественно-поведенческих факторов, детерминирующих НМС на 65,5 %, МС – на 69,5 %, 31 общесоматическое заболевание, повышающее вероятность НМС на 64,3 % и МС на 68,1 % соответственно, и 18 акушерско-гинекологических факторов с детерминацией НМС на 58,4 %, МС – на 74,1 %.

Определены «индикаторы материнской смерти», увеличивающие переход несостоявшейся материнской смертности в материнскую смертность.

Из общественно-поведенческих факторов риска: употребление алкогольных напитков (*OR* = 13,2; ДИ 1,5–116,0); контакт с ВИЧ-инфицированным партнером (*OR* = 10,6; ДИ 1,1–95,5); социально опасное положение (СОП) (*OR* = 2,0; ДИ 1,2–3,5); употребление наркотических и психоактивных веществ с вредными последствиями (УНПВВП) (*OR* = 1,7; ДИ1,0–3,1). Эти факторы повышали риск перехода НМС в МС от 1,7 до 13,2 раза.

Из общесоматических заболеваний: кардиомиопатия (*OR* = 3,8; ДИ 1,0–21,3); вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (*OR* = 2,8; ДИ 1,0–18,3); железодефицитная анемия (ЖДА) (*OR* = 2,6; ДИ 1,0–7,0); хронический гастродуоденит (*OR* = 2,6; ДИ 1,0–10,8); хронический панкреатит (*OR* = 2,5; ДИ 1,0–8,8); бронхиальная астма (*OR* = 2,1; ДИ 1,0–5,1) – повышали риск перехода НМС в МС от 2,1 до 3,8 раза.

Из акушерско-гинекологических факторов риска: склерополикистоз яичников (СПКЯ) (*OR* = 2,8; ДИ 1,3–6,3); гинекологические операции в анамнезе (*OR* = 2,5; ДИ 1,0–7,1); хронический сальпингоофорит (*OR* = 2,5; ДИ 1,0–7,1) хронический эндометрит (*OR* = 1,9; ДИ 1,1–3,4) – повышали риск перехода НМС в МС от 1,9 до 2,8 раза.

Клинико-лабораторные особенности неблагополучных материнских исходов. Набольшее количество женщин еще до беременности имели соматические заболевания, количество таких заболеваний росло от группы к группе, доминировали инфекционно-воспалительные. На каждую пациентку из группы НМС и МС приходилось 2,1 и 2,9 инфекционно-воспалительного заболевания соответственно.

На одну пациентку в контрольной группе приходилось 2,6 заболевания, во II – 3,6 ($p < 0,001$). Высокая коморбидность среди пациенток с неблагополучными исходами: в группе НМС – 4,2 заболевания на одну женщину ($p < 0,05$ относительно I и III группы); в группе МС на одну женщину приходится 5,2 заболевания (это самый высокий показатель среди всех групп) ($p < 0,001$ для показателей I и IV групп; $p < 0,05$ относительно показателей II и группы МС).

У пациенток с высоким коморбидным фоном беременность протекала крайне неблагоприятно, с тяжелыми акушерскими и перинатальными осложнениями. Коморбидность увеличивалась от группы к группе и дополнительно повышала число материнских потерь в 1,6–2,0 раза. Установлены самые частотные комбинации общесоматических заболеваний в группах сравнения. В группах МС и НМС достоверно чаще диагностировались: железодефицитная анемия, заболевания мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, нарушение жирового обмена.

Осложнения беременности инфекционного генеза. Пациентки имели различные осложнения беременности. Чаще всего это были заболевания инфекционно-воспалительного характера. По статистике

на каждую женщину приходилось больше одного инфекционно-воспалительного осложнения: на пациентку I группы пришлось 1,6 осложнения; II – 2,1; III – 1,5; в IV – 1,7.

Гипертензивные расстройства. Тяжелые формы преэклампсий встречаются в группах с неблагополучными исходами. HELLP-синдром в группе НМС наблюдался в 10 случаях (18,5 %), в группе МС – в 6 (20,0 %). Острый жировой гепатоз беременной (ОЖГБ) зарегистрирован только в группе погибших женщин (один случай – 3,30 %). Итак, в группах с неблагополучными исходами распространены случаи эклампсий и тяжелые формы преэклампсий.

Плацентарные нарушения (ПН). В группах с неблагополучными исходами зафиксированы перинатальные потери и тяжелые формы плацентарных нарушений ($H = 27{,}088$; $p = 0{,}001$)

Клинико-лабораторные маркеры неблагополучных исходов. В группах с неблагополучными исходами высокий показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) отмечался задолго до возникновения тяжелых акушерских состояний. При анализе полученных данных принимают во внимание, что у женщин с неосложненным течением беременности показатели в первом триместре выше 1,50 усл. ед., а во втором триместре – выше 2,21 усл. ед.

У пациенток с НМС показатель ЛИИ выше нормы фиксировался с третьего триместра – 3,0 ± 1,2 усл. ед. ($H = 31{,}942$; $p = 0{,}001$). У погибших женщин высокий уровень ЛИИ наблюдался уже с первого триместра – 27,5 ± 50,9 усл. ед. относительно групп контроля и наблюдения. В послеродовом периоде на 3–4-е сутки показатель ЛИИ в группе погибших женщин был в 70 раз выше – 154,7 ± 270,5 усл. ед. ($H = 42{,}099$; $p = 0{,}001$).

В группе НМС показатель ЛИИ оставался высоким к 1-м и 2-м суткам после родов 6,1 ± 1,2 усл. ед., затем постепенно снижался, тогда как в группе погибших показатель ЛИИ имел тенденцию резкого снижения – 8,4 ± 2,6 усл. ед., что говорит о выраженной токсемии и декомпенсации систем кроветворения и детоксикации.

Результаты биохимического анализа крови и коагулограммы. Уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в группах различался ($H = 10{,}206$; $p = 0{,}017$). Показатели очищения крови достоверно выше в группе умерших (мочевина: $H = 20{,}209$; $p = 0{,}000$; креатинин: $H = 10{,}711$; $p = 0{,}013$). Исходя из вышесказаного, можно заключить, что повышенный уровень АСТ и АЛТ, мочевины и креатинина свидетельствует о скрытой полиорганной недостаточности задолго до предполагаемых родов.

Доказано, что в группах с неблагополучными исходами (НМС и МС) сниженный уровень фибриногена, ПТИ и, напротив, удлинение ТВ может быть расценено как проявление гемостазиологических маркеров ДВС-синдрома еще задолго до акушерских осложнений.

В ходе анализа осложнений во II, III и IV группах были зафиксированы акушерские кровотечения, септические осложнения, синдром диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром) (таблица).

Соответственно с учетом акушерских осложнений при сравнении имеется достоверное отличие по гестационному сроку ($H = 92{,}258$; $p = 0{,}001$). В группах с неблагополучными исходами (НМС и МС) срок родов достоверно ниже 33,4 ± 1,2 и 29,0 ± 3,0 соответственно.

Высокий процент преждевременных родов объясняется, прежде всего, наличием показаний к досрочному оперативному родоразрешению как со стороны матери, так и со стороны плода. Осложнения, возникшие во время беременности и родов, оказывали крайне негативное влияние на состояние

Акушерские и септические осложнения, ДВС-синдром, абс. (%)

Параметр	I группа, $n = 52$	II группа, $n = 50$	III группа, $n = 54$	IV группа, $n = 30$	H	p
Кровотечение	0 (0,0) ***	2 (4,0) ****	25 (46,3) **	14 (46,7) *	27,303	0,001
Сепсис	0 (0,0)	0 (0,0) ****	2 (3,7) ****	20 (66,7) *	33,571	0,001
ДВС-синдром	0 (0,0) ***	0 (0,0) ****	8 (14,8) **, ****	22 (73,3) *	37,239	0,001

Примечание: * – достоверное отличие данных с группой I; ** – с группой II; *** – с группой III; **** – с группой IV.

плода, тем самым ухудшая его прогноз. Исходя из сравнительного анализа, установлены достоверные отличия по массе и росту новорожденного.

В группах с НМС и МС вес и рост новорожденных значительно меньше – 2283,8 ± 275,7 г; 44,0 ± 1,8 см и 1951,3 ± 372,4 г; 43,3 ± 2,6 см соответственно. Установлено достоверное отличие в сравнении групп контроля и наблюдений по массе новорожденного ($H = 66{,}077$; $p = 0{,}001$) и достоверное отличие по росту новорожденного ($H = 70{,}490$; $p = 0{,}001$).

В сравниваемых группах выявлены достоверные отличия между показателями в контрольной группе и группе погибших по шкале Апгар на первой и на пятой минуте, а также между группами НМС и МС на первой и на пятой минуте ($H = 61{,}494$, $p = 0{,}001$; $H = 78{,}123$, $p = 0{,}001$) соответственно. Новорожденные из группы НМС имели относительно удовлетворительную оценку по шкале Апгар при рождении на первой минуте – 7,0 ± 0,4 балла и 7,9 ± 0,4 балла – на второй минуте от момента рождения. А вот те младенцы, которые были рождены женщинами из группы МС, имели низкую оценку по шкале Апгар – 2,2 ± 1,3 балла на первой минуте и 2,7 ± 1,6 балла – на второй. Чаще всего это были дети от сверхранних преждевременных родов, в основном они погибли в раннем неонатальном периоде (период 0–7 дней). Рост и вес новорожденного зависели от срока гестации и от возникших осложнений в течении беременности или родов. Соответственно дети, рожденные от матерей преждевременно, на фоне тяжелого течения беременности, имели достоверно меньший вес и рост и низкую оценку по шкале Апгар.

На основании проведенных научных исследований разработаны прогностические модели, которые могут служит эффективным инструментом профилактики материнской и несостоявшейся материнской смертности.

Способы прогнозирования развития неотложных состояний. 1. Шкала материнских прогнозов. В основу формирования шкалы положены ранее установленные общественно-поведенческие, общесоматические и акушерско-гинекологические факторы риска и сопряженные с ними баллы. В ходе математического анализа определены следующие критерии прогнозирования. При сумме баллов менее 50 риск развития неблагополучного исхода минимальный. При сумме баллов более 50 риск развития неблагополучного исхода высокий.

2. Способ прогнозирования развития неотложных состояний в родах и послеродовом периоде (near-miss) у женщин в первом и во втором триместрах беременности методом подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ*).

По формуле Я.Я. Кальф-Калифа:

$$\text{Лейкоцитарный индекс интоксикации} = \frac{(4\ \text{мц.}+3\ \text{ю.}+2\ \text{п.я}+\text{с.я}) \cdot (\text{пл. кл.} + 1)}{(\text{лимф.} + \text{мон.}) \cdot (\text{э.} + 1)},$$

где мц. – миелоциты; ю. – юные клетки; п.я – палочкоядерные; с.я – сегментоядерные; пл. кл. – плазматические клетки; лимф. – лимфоциты; мон. – моноциты; э. – эозинофилы.

Высокая достоверность прогнозирования обеспечивает обоснованное решение вопросов, связанных с маршрутизацией беременных (необходимости госпитализации женщины на роды в акушерский стационар III группы), назначение своевременного лечения, направленного на коррекцию патологического состояния.

3. Прогнозирование материнской смертности в группе пациенток с НМС. Установлены три фактора, сильнее всего связанные с тяжестью состояния пациентки, в том числе с последующей летальностью:

1. Срок гестации при родоразрешении ($r = 0{,}633$; $p < 0{,}001$).

2. Рост новорожденного ($r = 0{,}561$; $p < 0{,}001$).

3. Значение шкалы Апгар при рождении ребенка ($r = 0{,}637$; $p < 0{,}001$).

Для всех признаков выявлена умеренная зависимость ($0{,}3 \le r \le 0{,}7$):

$$Y = 0{,}3738 - 0{,}0112 \cdot X_1 + 0{,}0242 \cdot X_2 - 0{,}1256 \cdot X_3,$$

где Y (округлённое до целого) – прогнозируемая вероятность МС («0» – нет, «1» – есть), X_1 – срок гестации (недели), X_2 – рост новорожденного (см), X_3 – значение шкалы Апгар при рождении (баллы).

Модель является достаточно эффективной (коэффициент множественной корреляции $R = 0{,}889$, доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 79{,}0$ %), статистически значимой (критерий $F = 96{,}829$; $p < 0{,}001$), обладает хорошими показателями адекватности: диагностическая чувствительность 86,7 %; диагностическая специфичность 98,1 %; показатель воспроизводимости 83,9 %; показатель соответствия 94,0 %.

Округленный результат уравнения множественной регрессии (модель риска): $Y = 1$ свидетельствует о высоком риске смертельного исхода среди пациенток из группы НМС.

4. Методика расчета вероятностных оценок смертности по имеющимся статистическим данным. Информация о наличии заболеваний некоторой женщины (для простоты обозначим её A).

$P(A)$ – вероятность смерти женщины A.

1. Находим общее число женщин с полностью идентичным набором заболеваний. Если выборка пуста или слишком мала, переходим к пункту 2.

$$P(A) = \frac{N_{см}}{N} \cdot 100\ \%,$$

где N – общее количество женщин с полностью идентичным набором заболеваний с женщиной A; $N_{см}$ – количество умерших женщин с полностью идентичным набором заболеваний с женщиной A.

2. Оцениваем нижнюю границу смертности. Находим статистику по всем женщинам, которые имеют некоторые (или все) заболевания женщины A, но не имеют заболеваний, которых не имеет женщина A.

$$P(A) > \frac{N_{см}}{N} \cdot 100\ \%,$$

где N – общее количество женщин, которые имеют некоторые (или все) заболевания женщины A, но не имеют заболеваний, которых не имеет женщина A; $N_{см}$ – количество умерших женщин, которые имеют некоторые (или все) заболевания женщины A, но не имеют заболеваний, которых не имеет женщина A.

Подготовлена программная реализация вышеописанного алгоритма на языке Visual Basic Application (внутренний язык программы Microsoft Excel). Полезность методики заключается в том, что по имеющимся статистическим данным и известным заболеваниям женщины программа определяет вероятностную

оценку смертности пациентки. Разработанная программа вероятностной оценки смертности может быть рекомендована для перинатальных центров, объем родовспоможения которых составляет 5000 родов в год и более (репрезентативная выборка).

Выводы

1. Установлено 12 общественно-поведенческих факторов, увеличивающих риск развития неблагополучных акушерских исходов в 1,4–9,0 раза. Они детерминируют НМС на 65,5 %, МС – на 69,5 %. Выявлено 31 общесоматическое заболевание, повышающее вероятность МС и НМС в 1,2–29,5 раза и определяющее более высокий риск их возникновения на 64,3 и 68,0 % соответственно. Обнаружено 18 акушерско-гинекологических факторов, увеличивающих риск развития неблагополучных исходов в 1,1–9,0 раза. Они детерминируют НМС на 58,4 %, МС – на 74,1 %. Сочетание разных факторов риска и коморбидность дополнительно повышают вероятность гибели женщин в 1,6–2,0 раза. В качестве «индикаторов материнской смерти», повышающих вероятность перехода НМС в МС в 1,7–13,2 раза, следует рассматривать употребление алкоголя, контакт с ВИЧ-инфицированным партнером, отсутствие определенного места жительства, железодефицитную анемию, хронический гастродуоденит, бронхиальную астму, туберкулез, склерополикистоз яичников, гинекологические операции в анамнезе, хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит.

2. Ранними клинико-лабораторными признаками, свидетельствующими о развитии тяжелых акушерских состояний, являются инфекционно-воспалительные осложнения, гипертензивные расстройства, коморбидность, декомпенсированные формы плацентарных нарушений, тяжелые перинатальные состояния, изменения лабораторных показателей (повышенный уровень мочевины, креатинина, сниженный уровень фибриногена, ПТИ, удлинение ТВ, высокий уровень ЛИИ).

3. Прогнозирование развития неотложных состояний у женщин на основе балльной оценки, подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации, регрессивных моделей риска обеспечит пациентоцентричный подход, снизит риск неблагополучных исходов и повысит безопасность материнства.

Библиографический список

1. *Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М.* Акушерство: нац. руководство. М.: ГЕОТАР-Медия 2009; 1200.

2. Что кроется за цифрами. Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасной беременности. Бюллетень ВОЗ, Департамент репродуктивного здоровья 2004; 176.

3. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: дис. ... д-ра мед. наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология; 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение. М. 2012; 5.

4. Europe PMC Funders Group. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 384 (9947): 980–1004.

5. *Oliveira L.C., Ribeiro A.A., Gesta D.* Obitas fetais e neonateis entre casos de near-miss vnaterno. Revista de Associocio Medica Brasileira 2013; 59 (5): 487.

References

1. *Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M.* Obstetrics: nats. Manual. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 1200 (in Russian).

2. What lies behind the numbers. Study of maternal mortality and complications in order to ensure a safe pregnancy. *WHO Bulletin, Department of Reproductive Health* 2004; 176 (in Russian).

3. *Kostin I.N.* Reserves for reducing reproductive losses in the Russian Federation: dis. ... Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology; 14.02.03 – public health and healthcare. Moscow 2012; 5 (in Russian).

4. Europe PMC Funders Group. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384 (9947): 980–1004.

5. *Oliveira, L.C., A Ribeiro.A., Gesta D.* Obitas fetais e neonateis entre casos de near-miss vnaterno. *Revista de Associocio Medica Brasileira* 2013; 59 (5): 487.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.12.2022
Одобрена: 09.12.2022
Принята к публикации: 12.12.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Факторы риска материнской и несостоявшейся материнской смертности, прогнозирование тяжелых акушерских состояний / С.Н. Берсенева, Н.В. Исаева, М.М. Падруль, Е.В. Черкасова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 97–105. DOI: 10.17816/pmj39697-105

Please cite this article in English as: Berseneva S.N., Isaeva N.V., Padrul M.M., Chercasova E.V. Risk factors of maternal and failed maternal mortality, prediction of severe obstetric conditions. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 97-105. DOI: 10.17816/pmj39697-105

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья
УДК 616-036.13
DOI: 10.17816/pmj396106-117

СТОЙКАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЁННОГО НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ

***Е.В. Шестак*[1, 2]*, *М.В. Евдокимова*[1, 2]**

[1]*Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,*
[2]*Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Россия*

PERSISTENT LONG-TERM HYPERGLYCEMIA IN A PREMATURE NEWBORN: CLINICAL EXAMPLE

***E.V. Shestak*[1, 2]*, *M.V. Evdokimova*[1, 2]**

[1]*Ural State Medical University, Yekaterinburg,*
[2]*Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Russian Federation*

Цель. Провести анализ клинической картины недоношенного ребенка А. с персистирующей гипергликемией, тактику лечения пациента и подходы к дифференциальной диагностике причин данного патологического состояния. Глюкоза занимает одну из центральных позиций в процессах роста и развития плода, своевременного и нормального развития головного мозга новорожденного. Нарушения её метаболизма зачастую приводят к гипо- или гипергликемии, особенно часто встречающихся среди недоношенных, от единичных эпизодов до длительно персистирующих состояний. Рассматривается клинический случай пациентки с регистрацией стойкой гипергликемии в течение двух месяцев.

© Шестак Е.В., Евдокимова М.В., 2022
тел. +7 902 273 78 85
e-mail: shestakev@yandex.ru
[Шестак Е.В. (*контактное лицо) – заведующий организационно-методическим отделом, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых; ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3445-2956; eLibrary SPIN: 1337-1492; Евдокимова М.В. – медицинская сестра отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых; студентка педиатрического факультета, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4399-2869].

© Shestak E.V., Evdokimova M.V., 2022
tel. +7 902 273 78 85
e-mail: shestakev@yandex.ru
[Shestak E.V. (*contact person) – Chief of Organizational and Methodical Department, anesthesiologist-resuscitator of the Neonatal Intensive Care Unit, Assistant of the Department of Hospital Therapy; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3445-2956; eLibrary SPIN: 1337-1492; Evdokimova M.V. – nurse of the Neonatal Intensive Care Unit; student of the Pediatric Faculty, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4399-2869].

Материалы и методы. Представлен анализ лечения недоношенной пациентки А. с весом при рождении 450 г. Использованы медицинские документы с результатами клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Информированное согласие законных представителей на обследование и лечение было получено.
Результаты. Описано изменение состояния ребенка на фоне глубокой недоношенности, септического процесса, сопровождающееся длительными эпизодами гипергликемии, кислородной зависимостью, эпизодами анемии, формированием ретинопатии, бронхолегочной дисплазии.
Выводы. Проведенный анализ кинического случая показал, что гипергликемия недоношенных является полиэтиологическим состоянием, имеет различную продолжительность и исходы, может быть как основным заболеванием, так и проявлением множества других серьёзных патологий неонатального периода. Обоснованным является дальнейший поиск эффективных и безопасных методов диагностики и коррекции гипергликемии.
Ключевые слова. Недоношенный, гипергликемия, незрелость, инсулинотерапия.

Objective. To analyze the clinical picture of premature baby A. with persistent hyperglycemia, the patient's treatment tactics and approaches to differential diagnosis of the causes of this pathological condition. Glucose occupies one of the central positions in the processes of fetal growth and development, timely and normal development of the newborn brain. Disorders of its metabolism often lead to hypo- or hyperglycemia, especially common among premature infants, from isolated episodes to long-lasting persistent conditions. This article discusses a clinical case of a patient with registration of persistent hyperglycemia for two months.
Materials and methods. The article presents the analysis of the treatment of premature patient A. with a birth weight of 450 g. Medical documents with the results of clinical, instrumental and laboratory research methods were used. Informed consent of legal representatives for examination and treatment was obtained.
Results. A change in the condition of the child against the background of deep prematurity, septic process, accompanied by prolonged episodes of hyperglycemia, oxygen dependence, episodes of anemia, the formation of retinopathy and bronchopulmonary dysplasia, is described.
Conclusions. The analysis of the clinical case showed that hyperglycemia in premature infants is a polyetiological condition, it has different duration and outcomes, can be both the main disease as well as manifestation of many other serious pathologies of the neonatal period. The further search for effective and safe methods of diagnosis and correction of hyperglycemia is justified.
Keywords. Premature newborn, hyperglycemia, immaturity, insulinotherapy.

Введение

Новорожденность – один из критических периодов в жизни ребенка, который особенно характеризуется быстрым ростом и развитием [1, 2]. В связи с этим любой новорожденный, а тем более недоношенный младенец, нуждается в значительно большем количестве питательных веществ и энергии в сравнении с детьми старшего возраста и взрослыми [2]. Главным же источником энергии являются углеводы [3]. Различные патологические состояния, возникающие в неонатальном периоде, только лишь увеличивают потребление глюкозы тканями. При недостаточном энтеральном питании глюкоза путем глюконеогенеза синтезируется из аминокислот и глицерина, галактоза (изомер глюкозы) образуется путем гидролиза лактозы в кишечнике [4]. В связи с этим жизнь и состояние ребенка во многом зависят от непрерывных гомеостатических процессов, контролирующих метаболизм глюкозы, а также от адекватного энтерального питания новорожденного. Однако острые и хронические состояния, сопровождающие ранний период внеутробной жизни недоношенного ребёнка, зачастую приводят к значительным проблемам с энтеральным кормлением. В таких случаях достижение целевой углеводной нагрузки возможно только с помощью внутривенного вве-

дения растворов глюкозы в составе парентерального питания.

Учитывая недоношенность, незрелость органов и систем, а также ряд внешних причин (инфекционный процесс, сепсис, стрессовые реакции, лекарственные средства и др.) у новорожденных довольно часто регистрируются эпизоды гипергликемии.

Данный симптом может являться маркером широкого спектра состояний – от септических до эндокринных заболеваний [4, 5], провоцировать и усугублять ретинопатию, внутрижелудочковые кровоизлияния и другие патологические процессы [6]. Как итог: своевременное выявление гипергликемии, поиск причин её возникновения и методов эффективной терапии являются важной задачей в неонатологии.

Материалы и методы исследования

Представлены данные клинического наблюдения за новорождённой пациенткой А. в условиях стационара на протяжении 5 месяцев. Использована информация, полученная из первичной медицинской документации (история развития новорождённого и медицинская карта стационарного больного), представляющая результаты клинического обследования, а также данные инструментальных и лабораторных методов исследования. Информированное согласие законных представителей на обследование и лечение было получено.

Клинический случай

Девочка А. родилась в Екатеринбургском клиническом перинатальном центре (ЕКПЦ) в октябре 2021 г. в сроке гестации 24 недели и массой тела 450 г.

Ребёнок от третьей беременности и вторых родов. Со слов матери, первая беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, а вторая рождением здорового доношенного ребёнка путём касарева сечения. Во время настоящей беременности наблюдались дрожжевой кольпит, угроза невынашивания в 22 недели – истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и пролабирующий плодный пузырь. В сроке 24 недели произошли преждевременные абдоминальные роды (кесарево сечение), сопровождающиеся преждевременным излитием околоплодных вод и длительным безводным периодом – 13 суток 12 ч 55 мин. Новорождённый оценён по шкале Апгар на 5/6 баллов.

После рождения ребёнку потребовалось проведение неинвазивной респираторной поддержки с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с диагнозом: респираторный дистресс-синдром новорожденного, недоношенность (24 недели), маловесный ребёнок к сроку гестации.

В 1-е сутки жизни при поступлении в ОРИТН продолжена респираторная поддержка CPAP, начата стандартная терапия – инфузионная и медикаментозная: профилактика геморрагической болезни новорожденного викасолом, профилактика синдрома апноэ кофеином, заместительная терапия сурфактантом, эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ). Начато трофическое зондовое энтеральное питание грудным молоком. Возрасте 6 ч жизни впервые отмечен эпизод гипергликемии до 12 ммоль/л. На фоне снижения внутривенной углеводной нагрузки с 5 до 4 мкг/кг/мин уровень глюкозы нормализовался. Другие лабораторные показатели были в пределах нормальных значений.

На 2-е сутки состояние с отрицательной динамикой за счет энтеральной недостаточности – застойного отделяемого из желудка,

в связи с чем трофическое кормление отменено. К концу 2-х суток на фоне возросшей работы дыхания пациент интубирован и переведён на продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Вновь отмечена гипергликемия до 14 ммоль/л, начато титрование пролонгированного внутривенного введения инсулина. Регистрируется компенсированный метаболический ацидоз с дефицитом оснований (BE) до 12. Учитывая тяжесть состояния, отрицательную клиническую динамику и стойкую гипергликемию, выставлен диагноз: ранний неонатальный сепсис. Проведена ротация антибактериальной терапии, доза флуконазола увеличена до лечебной.

На 3-и сутки с целью медикаментозного лечения гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП) назначен ибупрофен. Нормогликемии удавалось добиться только на фоне постоянного в/в введения инсулина. По МКБ-10 выставлен диагноз P70.8 – другие преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного.

На 4-е сутки жизни отмечалась преходящая гипергликемия при попытке снизить дозу инсулина ниже 0,05 Ед/кг/ч, сохранялся грубый метаболический ацидоз. Учитывая клиническую картину снижения тканевой перфузии с целью инотропной поддержки, назначен дофамин 5 мкг/кг/мин. Возобновлено трофическое энтеральное кормление грудным молоком.

На 5-е сутки отмечается отрицательная динамика общего состояния за счет геморрагического синдрома (кровоточивость из мест вколов), нарастание анемии. С целью купирования геморрагического синдрома проведена трансфузия свежезамороженной плазмой (СЗП), а анемия корректирована трансфузией отмытых эритроцитов. Принимая во внимание геморрагический синдром, сохраняющуюся гипергликемию, не исключается течение инфекционного процесса, вновь проведена ротация антибактериальной терапии на меронем в сочетании с ванкомицином. В ОАК наблюдалась глубокая лейкопения ($2{,}0 \cdot 10^9$/л). Продолжалась ИВЛ и инотропная поддержка допмином в течение суток. Объём энтерального питания расширен до 3 мл. Углеводная нагрузка не расширялась.

К 7-м суткам, учитывая стойкий метаболический ацидоз на фоне сниженной углеводной нагрузки – 4 мкг/кг/мин и дефицита калорий, не исключались процессы катаболизма в организме ребёнка. Принято решение об увеличении углеводной нагрузки на фоне постоянного введения инсулина с целью расширения суточного калоража.

На 9-е сутки на фоне стойкой гипергликемии, метаболического ацидоза, при отсутствии динамики клинической картины проведена смена ванкомицина на линезолид, что привело к улучшению состояния через сутки, экстубации и перевода на CPAP, уменьшению метаболического ацидоза, стабилизации гликемии и отмене инсулина. Стоит отметить, что все три бактериологических высева из крови с момента рождения, не дали положительного результата, а маркеры воспаления не показывали значительного превышения границ возрастной нормы.

С 11-х по 20-е сутки вновь ежедневно отмечались эпизоды гипергликемии до 18,5 ммоль/л с корректировкой дозы вводимого инсулина от 0,01 до 0,1 Ед/кг/ч, углеводная нагрузка не расширялась более 7 мкг/кг/мин. На фоне положительной клинико-лабораторной динамики АБТ завершена.

С 20-х по 30-е сутки ребёнок вновь переведен на ИВЛ, произведена повторная гемотрансфузия донорских эритроцитов. Учитывая тяжесть состояния, воспалительные маркеры (лейкопения $4{,}6 \cdot 10^9$/л, прокальцитонин (ПКТ) 6,0 мкг/л), анемию, установлен диагноз:

поздний неонатальный сепсис, назначена АБТ. По результатам бактериального посева крови выявлена *Pseudomonas aeruginosa* – этиотропная АБТ продолжена. Эпизоды гипергликемии сохранялись на фоне полного энтерального питания грудным молоком в объёме 160 мл/кг/сут, что требовало ежедневного введения инсулина, коррекции его дозы и постоянного мониторинга уровня сахара в крови.

С 31-х по 40-е сутки жизни состояние оставалось тяжёлым на фоне течения тяжёлой бронхолёгочной дисплазии (БЛД), а две попытки отлучения ребёнка от ИВЛ оказались безуспешны. В связи с сохраняющимися эпизодами гипергликемии от 10 до 24 ммоль/л проведена консультация с детским эндокринологом, по результатам которой гипергликемия была ассоциирована с глубокой морфофункциональной незрелостью ребёнка, рекомендовано продолжение симптоматической терапии.

С 41-х по 50-е сутки жизни проведена гемотрансфузия с целью коррекции анемии. Учитывая многократные безуспешные попытки экстубации и течение БЛД, с целью улучшения лёгочной функции проведён 10-дневный курс дексаметазона. Эпизоды гипергликемии, которые требовали введения инсулина, отмечались ежедневно.

С 51-х по 60-е сутки ребёнок экстубирован, после осмотра офтальмолога проведена операция лазеркоагуляции для коррекции ретинопатии недоношенных. На 57-е сутки – отмена инсулина на фоне стойкой нормогликемии. Выявлен положительный ПЦР-тест на ЦМВ-инфекцию в моче (2 200 000 МЕ/мл), на основании чего выставлен диагноз цитомегаловирусной инфекции и начата её терапия.

С 61-х по 125-е сутки жизни осуществлён перевод в отделение патологии новорождённых (ОПН), кислородная зависимость постепенно регрессировала. Ребёнок получал кормление в объёме физиологической потребности грудным молоком с обогатителем. Проведены две операции лазеркоагуляции сетчатки и неоднократные гемотрансфузии донорских эритроцитов. Ребёнок получал лечение ЦМВ-инфекции ганцикловиром со снижением вирусной нагрузки в динамике. Клинически и лабораторно наблюдалось течение гепатита с повышением уровня печёночных трансаминаз. На 117-е сутки жизни – состояние ребенка с отрицательной динамикой за счёт неврологической симптоматики – мышечной гипотонии и геморрагического синдрома – кровоточивости из мест вколов и диагностированного по нейросонографии (НСГ) массивного субарахноидального кровоизлияния. Лабораторный анализ показал тяжёлую анемию и глубокий дефицит всех факторов свёртывания. Проведённая вслед за этим заместительная трансфузионная терапия позволила купировать геморрагический синдром и скорректировать анемию. Гликемия в течение описанного выше периода была стабильной – менее 10 ммоль/л, не требующей коррекции инсулином.

Учитывая течение гепатита, пациентка А госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где проходила лечение в течение месяца. Девочка была выписана с улучшением и переведена под наблюдение участкового педиатра по месту жительства. На протяжении данной госпитализации нарушений углеводного статуса зарегистрировано не было.

Результаты и их обсуждение

Гипергликемия недоношенных весьма нередкое явление раннего неонатального периода. По данным одного из обсервационных аналитических исследований, она возникает у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в 72,5 % случаев [7]. При этом развитие гипергликемии напрямую связано с гес-

тационным возрастом (ГВ) новорожденного. Так, при ГВ 23–27 недель частота регистрации гипергликемии равна 95 %, а при ГВ 32–33 недели характеризуется снижением частоты до 50 % [7]. Продолжительность гипергликемии новорожденных крайне вариабельна и зависит от причин ее возникновения – от единичных эпизодов, не требующих корректировки, до стойкой гипергликемии длиной в несколько месяцев. В последнем случае возможно исключение таких заболеваний, как перманентный неонатальный сахарный диабет (ПНСД) и транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД). Данные патологии различаются, главным образом, своей продолжительностью инсулинозависимости [8]. При ТНСД инсулинотерапия требуется в течение первых нескольких месяцев жизни, однако к 1,5 годам наступает ремиссия заболевания с последующим рецидивом через несколько лет. При ПНСД ремиссии заболевания не наблюдается. На долю ТНСД приходится 50–60 % случаев неонатального сахарного диабета, а развивается он в результате нарушения синтеза инсулина. Дети с данной формой заболевания отстают в физическом развитии: плод рождается с малой массой по отношению к гестационному возрасту. Задержка внутриутробного развития связана с определяющей ролью инсулина в эмбриональном росте, особенно в третьем триместре беременности. Перманентный неонатальный сахарный диабет характеризуется невосстановимой утратой функции поджелудочной железы и встречается реже, чем ТНСД. При отсутствии клинических различий дифференцировать эти две формы достаточно сложно [8]. Достоверным методом диагностики является генетическое тестирование на мутации, связанные с АТФ-калиевым каналом, и анализ полиморфизмов в генах ADAMTS9, JAZF1, KCNJ11, KCNQ1, PPARG, TCF7L2 [9]. Стоит отметить, что неонатальный сахарный диабет является достаточно редкой причиной возникновения гипергликемии новорожденных [10].

В данном клиническом случае продолжительность гипергликемии составляла почти два месяца, после чего наблюдалась нормализация гликемии без повторных эпизодов за отслеживаемый период в пять месяцев. Прогнозировать форму сахарного диабета на данный момент рано, так как неизвестен гликемический статус ребёнка в более позднем возрасте. Стоит отметить, что для обоснования диагноза неонатального сахарного диабета необходимо генетическое подтверждение, которое не было произведено.

Факторы риска развития гипергликемии у недоношенных новорождённых всё ещё остаются не до конца изученными [11], однако некоторые особенности выделить можно. К ним относится: более слабая реакция на инсулин у недоношенных детей [12], неполное подавление синтеза глюкозы печенью [13], а также стрессовые реакции и связанное с ними повышенное выделение контринсулярных гормонов (адреналина и кортизола) [11]. Еще одной наиболее распространенной причиной возникновения гипергликемии недоношенных является сепсис [14]. Как отмечается в литературных источниках, именно грибковый, а не бактериальный сепсис чаще ассоциируется с повышением уровня глюкозы в крови [15]. Применение глюкокортикостероидов, метилксантинов, бета-адренергических агентов (допамин, адреналин, норадреналин) также может вызывать повышение уровня глюкозы [16–19].

При анализе представленного клинического случая был выявлен ряд важных клинических особенностей, которые потенциально могли бы являться причиной, выраженной персистирующей гипергликемии. На первое место, очевидно, выходит глубокая недоношенность новорожденной –

24 недели гестации и вес 450 г. Не только морфологическая, но и функциональная незрелость всего организма ведёт за собой ряд физиологических вышеупомянутых процессов, влияющих в том числе и на метаболизм глюкозы. Пусковым процессом развития гипергликемии могла явиться стрессовая реакция организма недоношенного ребёнка на процесс родов, первичную адаптацию к внеутробным условиям жизни и выброс контринсулярных гормонов. Несмотря на отсутствие выявленного микробиологическим путём возбудителя, наличие у ребёнка генерализованной врождённой инфекции на основании совокупности анамнестических и клинико-лабораторных данных не вызывало сомнения. Более того, инфекция с высокой долей вероятности была вызвана полирезистентным микроорганизмом, так как улучшения клинической картины и стабилизации состояния пациента удалось добиться только после назначения антибактериального препарата глубокого резерва. В процессе лечения с целью улучшения функции лёгких при БЛД девочке А. был проведён курс внутривенного введения дексаметазона, что также могло поддерживать высокий уровень гликемии. Однако ожидаемая польза от назначения препарата превышала риск развития данного побочного эффекта, и этот риск, безусловно, учитывался.

Гипергликемия, как и все патологические процессы, требует лечения и особого подхода к ведению пациентов. В первую очередь, необходимо при возможности отменить лекарственные препараты, которые способны провоцировать гипергликемию. В случае инфекционного процесса достаточно адекватной этиотропной (антибактериальной, противогрибковой, противовирусной) терапии для нормализации уровня глюкозы. Введение энтерального питания, даже трофического, в минимальных дозах оказывает влияние на высвобождение в желудке веществ, способствующих секреции инсулина поджелудочной железой. В связи с этим энтеральное кормление необходимо инициировать как можно скорее, в ближайшие часы после рождения, даже у глубоко недоношенных новорождённых [20]. В представленном клиническом случае трофическое зондовое питание грудным молоком начато с 1-х суток жизни, но в связи с тяжестью состояния, течением инфекционного процесса расширение объёма проводилось крайне медленно и достигло целевого лишь к 20-м суткам.

В случае частичного или полного введения необходимой углеводной нагрузки парентерально существует два возможных способа купирования эпизодов гипергликемии: снижение скорости поступления глюкозы и инсулинотерапия. Выбор в пользу того или иного способа зависит от ГВ – от 28 недель и более, следует в первую очередь начать со снижения скорости поступления глюкозы [7]. При неэффективности ограничительной стратегии стоит рассмотреть проведение инсулинотерапии. Если же ГВ новорожденного составляет менее 28 недель, то инсулинотерапию рекомендуется использовать стартовым методом, согласно клиническим рекомендациям [21]. В нашем случае углеводная нагрузка не расширялась в течение длительного времени, оставаясь на уровне минимальных значений.

Тем не менее каждая из описанных стратегий имеет существенные минусы. Снижение скорости введения глюкозы невозможно использовать длительно, так как это влияет на физическое развитие и набор массы ребенка, что особенно важно для недоношенных с ЭНМТ. Существенным недостатком инсулинотерапии является необходимость постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови, рекомендуемого к проведению каждые 30–60 мин после начала те-

рапии или изменения дозы инсулина. Метод подразумевает забор капиллярной крови из пятки или венозной крови [7]. Регулярное повреждение целостности кожного покрова вызывает болевой синдром, повышает инфекционный риск и негативно сказываются на общем состоянии новорожденного [22]. Еще одним последствием инсулинотерапии являются резкие колебания уровня глюкозы и риск развития глубокой гипогликемии, что может привести к тяжёлому повреждению в первую очередь клеток центральной нервной системы.

В настоящее время не до конца ясно, является ли неонатальная гипергликемия клинически значимой для исходов, а данные различных наблюдений противоречивы. Так, в нескольких исследованиях говорилось о том, что гипергликемия у крайне недоношенных новорожденных (менее 27 недель) связана с повышенным риском смертности и тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями III и IV степени [23–25]. В одном из таких исследований лечение инсулином было связано с более низкой смертностью через 28 и 70 дней [26]. При этом другие исследования не обнаружили связи между гипергликемией и смертностью или серьезной заболеваемостью [27, 28]. В одном крупном обсервационном когортном исследовании, включившим в себя ретроспективные и проспективные данные 533 детей раннего возраста, было сделано заключение об отсутствии влияния инсулинотерапии при гипергликемии на когнитивные и двигательные исходы в возрасте детей 6,5 г. [28]. Также есть исследования, в которых говорится о влиянии гипергликемии на формирование ретинопатии у недоношенных детей [29]. Особенно уязвимы к данной патологии дети с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении [30]. Патогенез данного состояния объясняется способностью высокого уровня глюкозы повышать осмотическое давление плазмы крови [4] и увеличивать проницаемость гистогематических барьеров, в том числе и гематоофтальмического. Эти патохимические изменения могут провоцировать развитие и усугублять течение ретинопатии недоношенных. По данным ряда авторов, у новорожденных повышение осмолярности крови приводит к отеку мозга, а также развитию внутрижелудочковых кровоизлияний [4, 6].

В данном клиническом случае у пациентки А. диагностированы ретинопатия тяжелой степени, ВЖК III–IV степени, одним из предрасполагающих факторов которых, вероятно, явилась гипергликемия. Однако, какое из состояний – глубокая незрелость, сепсис, гипергликемия, ретинопатия или ВЖК стало причиной, а какое следствием, установить сложно.

Выводы

1. Проведенный анализ клинического случая показал, что гипергликемия недоношенных является полиэтиологическим состоянием, имеет различную продолжительность и исходы. Гипергликемия может быть, как основным заболеванием, так и проявлением множества других серьёзных патологий неонатального периода.

2. Лечение ведущего заболевания зачастую приводит к нормализации уровня глюкозы, однако более продолжительные состояния позволяют заподозрить неонатальный сахарный диабет и выстроить дальнейшую тактику ведения ребёнка врачом-педиатром. Необходимость регулярного контроля гликемии, особенно при продолжительных процессах, может приводить к хроническому болевому синдрому и снижению общего качества жизни.

3. Известные методы коррекции гликемии не всегда способны предотвратить такие серьёзные осложнения, как внутрижелу-

дочковые кровоизлияния и ретинопатию. Таким образом, поиск эффективных и безопасных методов мониторинга и лечения гипергликемии является крайне актуальным для любых возрастных групп, особенно для недоношенных новорождённых.

Библиографический список

1. *Шейбак Л.Н.* Клинико-метаболические особенности адаптации новорожденных детей в ранний неонатальный период: автореф. дис ... д-ра мед. наук. СПб. 2011; 16.

2. *Кадымова И.И., Бочкова Л.Г.* Содержание сывороточного железа у новорожденных с малой массой тела при рождении. Врач-аспирант 2014; 3: 77–83.

3. Биологическая химия.: учеб. пособие для студ. мед вузов врачей всех специальностей. Под ред. А.Я. Николаева. М.: Медицинское информационное агенство 2004; 248–251.

4. *Иванов Д.О.* Нарушения обмена глюкозы у новорожденных. Детская медицина Северо-Запада 2011; 1: 68–91.

5. *Ditzenberger G.R., Collins S.D., Binder N.* Continuous insulin intravenous infusion therapy for VLBW infants. J Perinat Neonatal Nurs. 1999; 13 (3): 70–82.

6. *Устинович Ю.А., Сапотницкий А.В.* Особенности перинатального периода и риск развития церебральных кровоизлияний у недоношенных детей. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2013; 3: 80–88.

7. *Маркова О.Ю., Ионов О.В.* Оптимизация лечения гипергликемии у недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение 2019; 1: 7–11.

8. *Кураева Т.Л., Емельянов А.О.* Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета. Сахарный диабет 2009; 10.

9. *Утц И.А., Шабаров В.К.* Перманентный неонатальный сахарный диабет: клиническое наблюдение. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (2): 160–164.

10. *Камалова А.А.* Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей – тема для размышлений. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62 (6) 96: 91–98.

11. *Louik C., Mitchell A.A., Epstein M.F., Shapiro S.* Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10 % dextrose infusion. Am J Dis Child. 1985; 139 (8): 783–786.

12. *Meetze W., Bowsher R., Compton J., Moorehead H.* Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. Biol Neonate. 1998; 74 (3): 214–221.

13. *Sunehag A., Gustafsson J., Ewald U.* Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. Pediatr Res. 1994; 36 (4): 550–555.

14. *White R.H., Frayn K.N., Little R.A., Threlfall C.J., Stoner H.B., Irving M.H.* Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987; 11 (4): 345–353.

15. *Manzoni P., Castagnola E., Mostert M., Sala U., Galletto P., Gomirato G.* Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. Acta Paediatr. 2006; 95 (4): 486–493.

16. *Doyle L.W., Cheong J.L., Ehrenkranz R.A., Halliday H.L.* Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 10 (10): CD001146.

17. *Srinivasan G., Singh J., Cattamanchi G., Yeh T.F., Pildes R.S.* Plasma glucose changes in preterm infants during oral theophylline therapy. J Pediatr. 1983; 103 (3): 473–476.

18. *al-Rubeaan K., Ryan E.A.* Phenytoin-induced insulin insensitivity. Diabet Med. 1991; 8 (10): 968–970.

19. Rozance P.J. and. Neonatal hyperglycemia. NeoReviews 2010; 11: e632.

20. *Юнусова С.Э., Бородина О.И., Жолилова З.Х.* Оценка боли у новорожденных, рожденных в асфиксии, по результатам опроса медицинского персонала и шкале NIPS при инвазивных манипуляциях. Молодой ученый 2016; 2 (106): 414–417.

21. *Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В. и др.* Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации 2016.

22. *Alexandrou G., Skiöld B., Karlén J. et al.* Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. Pediatrics. 2010; 125 (3): e584–e591.

23. *Kao L.S., Morris B.H., Lally K.P., Stewart C.D., Huseby V., Kennedy K.A.* Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. J Perinatol. 2006; 26 (12): 730–736.

24. *Hays S.P., Smith E.O., Sunehag A.L.* Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. Pediatrics. 2006; 118 (5): 1811–1818.

25. *Zamir I., Tornevi A., Abrahamsson T. et al.* Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. J Pediatr. 2018; 200: 104–110.e1.

26. *Yoo H.S., Ahn S.Y., Lee M.S. et al.* Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. J Korean Med Sci. 2013; 28 (3): 450–460.

27. *Blanco C.L., Baillargeon J.G., Morrison R.L., Gong A.K.* Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. J Perinatol. 2006; 26 (12): 737–741.

28. *Zamir I., Stoltz Sjöström E., Ahlsson F., Hansen-Pupp I., Serenius F., Domellöf M.* Neonatal hyperglycaemia is associated with worse neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021; 106 (5): 460–466.

29. *Steinkuller P.G., Du L., Gilbert C., Foster A., Collins M.L., Coats D.K.* Childhood blindness. J AAPOS. 1999; 3 (1): 26–32.

30. *Good W.V., Hardy R.J., Dobson V. et al.* The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics. 2005; 116 (1): 15–23.

References

1. *Sheybak L.N.* Clinical and metabolic features of the adaptation of newborns in the early neonatal period: Ph.D. dis ... doc. med. nauk. Saint Petersburg 2011; 16 (in Russian).

2. *Kadymova I.I., Bochkova L.G.* Serum iron content in newborns with low birth weight. *Postgraduate doctor* 2014; 3: 77–83 (in Russian).

3. Biological chemistry.: textbook. allowance for students. medical universities of doctors of all specialties. Ed. I. Nikolaev. Moscow: Medical information agency 2004; 248–251 (in Russian).

4. *Ivanov D.O.* Glucose metabolism disorders in newborns. *Children's medicine of the North-West* 2011; 1: 68–91 (in Russian).

5. *Ditzenberger G.R., Collins S.D., Binder N.* Continuous insulin intravenous infusion therapy for VLBW infants. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1999; 13 (3): 70–82.

6. *Ustinovich Yu.A., Sapotnitsky A.V.* Features of the perinatal period and the risk of cerebral hemorrhage in premature babies. Reproductive health. *Eastern Europe* 2013; 3: 80–88 (in Russian).

7. *Markova O. Yu., Ionov O.V.* Optimization of the treatment of hyperglycemia in premature infants. *Neonatology: news, opinions, training* 2019; 1: 7–11 (in Russian).

8. *Kuraeva T.L., Emelyanov A.O.* Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus* 2009; 10 (in Russian).

9. *Utz I.A., Shabarov V.K.* Permanent neonatal diabetes mellitus: a clinical observation. *Saratov Scientific Medical Journal* 2015; 11 (2): 160–164 (in Russian).

10. *Kamalova A.A.* Updated European recommendations for the introduction of complementary foods in children – a topic for reflection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2017; 62 (6) 96: 91–98 (in Russian).

11. *Louik C., Mitchell A.A., Epstein M.F., Shapiro S.* Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10 % dextrose infusion. *Am J Dis Child*. 1985; 139 (8): 783–786.

12. *Meetze W., Bowsher R., Compton J., Moorehead H.* Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. *Biol Neonate*. 1998; 74 (3): 214–221.

13. *Sunehag A., Gustafsson J., Ewald U.* Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res*. 1994; 36 (4): 550–555.

14. *White R.H., Frayn K.N., Little R.A., Threlfall C.J., Stoner H.B., Irving M.H.* Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987; 11 (4): 345–353.

15. *Manzoni P., Castagnola E., Mostert M., Sala U., Galletto P., Gomirato G.* Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. *Acta Paediatr*. 2006; 95 (4): 486–493

16. *Doyle L.W., Cheong J.L., Ehrenkranz R.A., Halliday H.L.* Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane *Database Syst Rev*. 2017; 10 (10): CD001146.

17. *Srinivasan G., Singh J., Cattamanchi G., Yeh T.F., Pildes R.S.* Plasma glucose changes in preterm infants during oral theophylline therapy. *J Pediatr*. 1983; 103 (3): 473–476.

18. *al-Rubeaan K., Ryan E.A.* Phenytoin-induced insulin insensitivity. *Diabet Med*. 1991; 8 (10): 968–970.

19. *Rozance P.J.* Neonatal hyperglycemia. *NeoReviews* 2010; 11: e632.

20. *Yunusova S.E., Borodina O.I., Zholilova Z.Kh.* Assessment of pain in newborns born in asphyxia according to the results of a survey of medical personnel and the NIPS scale during invasive manipulations. *Young scientist* 2016; 2 (106): 414–417 (in Russian).

21. *Solodkova I.V., Melnikova L.N., Parshina N.V. and others.* Children of mothers with diabetes mellitus. Diabetes mellitus in newborns. Clinical guidelines. 2016 (in Russian).

22. *Alexandrou G., Skiöld B., Karlén J. et al*. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics*. 2010; 125 (3): e584–e591.

23. *Kao L.S., Morris B.H., Lally K.P., Stewart C.D., Huseby V., Kennedy K.A.* Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2006; 26 (12): 730–736.

24. *Hays S.P., Smith E.O., Sunehag A.L.* Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118 (5): 1811–1818.

25. *Zamir I., Tornevi A., Abrahamsson T. et al.* Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. *J Pediatr*. 2018; 200: 104–110.e1.

26. *Yoo H.S., Ahn S.Y., Lee M.S. et al.* Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci*. 2013; 28 (3): 450–460.

27. *Blanco C.L., Baillargeon J.G., Morrison R.L., Gong A.K.* Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol*. 2006; 26 (12): 737–741.

28. *Zamir I., Stoltz Sjöström E., Ahlsson F., Hansen-Pupp I., Serenius F., Domellöf M.* Neonatal hyperglycaemia is associated with worse neurodevelopmental outcomes in extremely preterm

infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021; 106 (5): 460–466.

29. *Steinkuller P.G., Du L., Gilbert C., Foster A., Collins M.L., Coats D.K.* Childhood blindness. *J AAPOS*. 1999; 3 (1): 26–32.

30. *Good W.V., Hardy R.J., Dobson V. et al.* The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005; 116 (1): 15–23.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 24.10.2022
Одобрена: 09.10.2022
Принята к публикации: 01.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Шестак, Е.В. Стойкая продолжительная гипергликемия недоношенного новорождённого на клиническом примере / Е.В. Шестак, М.В. Евдокимова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 106–117. DOI: 10.17816/pmj396106-117

Please cite this article in English as: Shestak E.V., Evdokimova M.V. Persistent long-term hyperglycemia in a premature newborn: clinical example. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 106-117. DOI: 10.17816/pmj396106-117

Научная статья
УДК 616-006.66
DOI: 10.17816/pmj396118-124

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ИСХОД ТЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА С МЕТАСТАЗАМИ КРУКЕНБЕРГА У ПАЦИЕНТКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Т.П. Шевлюкова[1]*, В.А. Черная[2], А.А. Кельн[1,2], М.С. Шведский[1], М.Р. Шагеева[1]

[1]Тюменский государственный медицинский университет,
[2]Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень, Россия

EFFECT OF COMORBID PATHOLOGY ON THE OUTCOME OF GASTRIC CANCER WITH KRUKENBERG METASTASES IN A PATIENT OF REPRODUCTIVE AGE: CLINICAL CASE

T.P. Shevlyukova[1]*, V.A. Chernaya[2], A.A. Keln [1,2], M.S. Shvedsky[1], M.R Shageeva[1]

[1]Tyumen State Medical University,
[2]Medical Center "Medical City", Tyumen, Russian Federation

Цель. Определить особенности влияния коморбидной патологии на исход течения метастатического рака желудка у пациентки репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ клинического случая пациентки, находящейся на лечении в отделении противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень.

Результаты. Учитывая данные инструментальных обследований, объективного осмотра, общего состояния по шкале Карновского 40 %, ECOG-3 (Eastern Cooperative Oncology Group), диагноза, морфо-

© Шевлюкова Т.П., Черная В.А., Кельн А.А., Шведский М.С., Шагеева М.Р., 2022
тел. +7 922 394 28 08
e-mail: tata21.01@mail.ru
[Шевлюкова Т.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-7019-6630; Черная В.А. – врач-онколог, ORCID ID: 0000-0003-0741-7282; Кельн А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины, ORCID ID: 0000-0002-5071-0604; Шведский М.С. – студент VI курса Института клинической медицины, ORCID ID: 0000-0002-8854-2773; Шагеева М.Р. – студентка VI курса Института клинической медицины, ORCID ID: 0000-0003-4191-2359].

© Shevlyukova T.P., Chernaya V.A., Keln A.A., Shvedsky M.S., Shageeva M.R., 2022
tel. +7 922 394 28 08
e-mail: tata21.01@mail.ru
[Shevlyukova T.P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Motherhood and Childhood, ORCID ID: 0000-0002-7019-6630; Chernaya V.A. – oncologist, Head of the Unit of Palliative Care and Patients' Rehabilitation, ORCID ID: 0000-0003-0741-7282; Keln A.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the Institute of Clinical Medicine, ORCID ID: 0000-0002-5071-0604; Shvedsky M.S. – sixth-year student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID ID: 0000-0002-8854-2773; Shageeva M.R. – sixth-year student of the Institute of Clinical Medicine, ORCID ID: 0000-0003-4191-2359].

логии и осложнений – случай признан инкурабельным, специальные методы противоопухолевого лечения невозможны. В сложившейся клинической ситуации выполнялась посиндромная терапия, продолжение антиретровирусной терапии, дообследование для поиска инфекционного агента в ликворе и крови.
Выводы. Лечение IV стадии рака желудка направлено на продление жизни пациента и улучшение ее качества, стабилизацию заболевания, ее целью является достижение того же результата в отношении качества жизни и общей выживаемости, что и у ВИЧ-отрицательных пациентов.
Ключевые слова. Рак желудка, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, антиретровирусная терапия, метастазы Крукенберга.

Objective. To determine the features of the influence of comorbid pathology on the outcome of metastatic gastric cancer in a patient of reproductive age.
Materials and methods. A prospective analysis of a clinical case was carried out on the basis of the Department of Antitumor Drug Therapy № 1 of the Medical Center "Medical City", Tyumen.
Results. The patient's case, taking into account the data of instrumental examinations, objective examination, general condition of 40 % on the Karnofsky Scale, ECOG-3 (Eastern Cooperative Oncology Group), diagnosis, morphology and complications, was diagnosed as incurable; special methods of antitumor treatment were not indicated. In the current clinical situation, there was used the post-syndrome therapy, prolongation of antiretroviral therapy, examination for searching an infectious agent in the liquor and blood.
Conclusions. Treatment of stage IV gastric cancer is aimed at prolonging the patient's life and improving its quality, stabilizing the disease; its goal is to achieve the same result in terms of quality of life and overall survival as in HIV-negative patients.
Keywords. Stomach cancer, HIV infection, immunosuppression, antiretroviral therapy, Krukenberg metastases.

Введение

Рак желудка (РЖ) является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований в мире [1]. Ежегодно в РФ регистрируют около 36 тыс. новых случаев РЖ и более 34 тыс. больных умирает от этого заболевания. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще (4-е место в структуре онкологической заболеваемости – 9,4 %) женщин (5-е место – 6,2 %). Стандартизованные показатели заболеваемости РЖ в мире в зависимости от пола составляют среди мужчин 22 случая, среди женщин 10 случаев на 100 тыс. человек в год. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 50 лет. Выявляемость РЖ в запущенных стадиях остается высокой (IV стадия) – 40,4 %.

Установлено, что злокачественные новообразования (ЗНО) являются причиной смерти у 33 % пациентов [2], а ВИЧ-инфицированные лица имеют более высокий риск заболеть и умереть от ЗНО [3]. Причины развития ЗНО многообразны и включают общее увеличение продолжительности жизни, потерю иммунного ответа на онкогенные инфекции из-за связанных с ВИЧ-инфекцией иммуносупрессией и сопутствующими парентеральными инфекциями – гепатитами В и С. По данным исследования [3], частота выявления HBsAg у больных солидными ЗНО приблизительно в 3 раза превышала аналогичный показатель у здорового населения [4]. В настоящее время ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне своевременно начатой комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) приближается к общепопуляционным показателям. Однако более 40 % этих пациентов не знают своего ВИЧ-статуса, что приводит к позднему началу АРТ и высокой летальности [1].

Исследование аутопсии больных с синдромом приобретенного иммунного дефицита (СПИД) выявило в 79 % случаев патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

Степень иммуносупрессии оказывает глубокое негативное влияние на частоту и исход ЗНО, независимо от того, имеется ли ассоциация опухолевого процесса с ВИЧ-инфекцией или нет [5]. Данный факт был продемонстрирован в большом метаанализе, где сравнивалось более 440 тыс. ВИЧ-позитивных лиц с пациентами, перенесшими трансплантацию органов [6]. В обеих группах отмечена высокая заболеваемость ЗНО, особенно РЖ и раком печени, в связи с развитием иммунодефицита [7]. К тому же РЖ имеет распространенную форму болезни из-за факторов риска, таких как курение табака, злоупотребление алкоголем [8].

Больные РЖ и ВИЧ имеют неблагоприятный прогноз, главным образом из-за поздней диагностики, агрессивного течения и ограниченных терапевтических возможностей из-за ВИЧ-инфекции [9]. Поскольку существует значительная этиологическая гетерогенность для этого вида ЗНО, необходимо оценивать риск прогрессирования в соответствии с конкретными гистологическими или анатомическими подтипами РЖ. Это характеризуется тем, что некоторые виды плоскоклеточного РЖ чаще диагностируются у ВИЧ-инфицированных, по сравнению с аденокарциномами. Стандартные виды терапии РЖ являются единственным вариантом лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Самой частой локализацией отдаленных метастазов при РЖ являются брюшина и большой сальник. Метастатическое поражение брюшной полости при РЖ составляет 55–60 % [10]. Перитонеальная диссеминация является самым распространенным и клинически важным проявлением, что приводит плохому прогнозу [11]. При РЖ у 70 % пациентов имеются метастазы Крукенберга перстневидно-клеточной аденокарциномы, что составляет 2 % от всех случаев рака яичников. По данным исследования [12], пациенты с поражением брюшины, асцитом, повышенным уровнем карциноэмбрионального антигена (СЕА) представляют собой прогностически неблагоприятную группу. Оценка таких факторов может быть учтена в прогнозе стратификации риска. Метастатические формы РЖ предопределяют неблагоприятный прогноз, а уровень выживаемости больных метастатическим РЖ не превышает в среднем 3–4 месяца, при метастазе Крукенберга – 1,5 года [13]. Паллиативная хирургия должна быть рассмотрена для всех пациентов с симптоматическим заболеванием после тщательной оценки соотношения риска и пользы [13].

Материалы и методы исследования

Проведен анализ клинического случая пациентки, поступившей на лечение в отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» г. Тюмень.

Клинический случай

Пациентка Г., 44 года, обратилась на прием ГАУЗ ТО «МКМЦ “Медицинский город”», с жалобами на постоянные боли в верхних отделах живота в течение двух месяцев, предшествующие приему пищи. По нумерологической оценочной шкале (НОШ) – 3–5 баллов, а также слабость, тошноту, потерю веса на 5 кг за 1,5 месяца. Обезболивающие препараты принимала ситуационно, использовала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), спазмолитики – с недостаточным эффектом.

Из анамнеза жизни: стаж курения – 20 лет, поверхностный гастрит, язва желудка, дуоденит (получала рабепразол и ребамипид). Впервые выявленная ВИЧ-инфекция, в связи с чем сразу начала получать антиретровирус-

ную терапию – гептавир 150 мг, 2 таблетки, тивикай 50 мг, одна таблетка. Гинекологический анамнез представлен одной беременностью с родоразрешением путем кесарева сечения. Менструальный цикл нерегулярный.

При обследовании на амбулаторном этапе проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Выявлена язва свода желудка до 3 см в диаметре, глубиной до 5–7 мм, дно покрыто фибрином, сосудистый рисунок отсутствует. Во время исследования выполнена биопсия. При гистологическом исследовании диагностирована низкодифференцированая тубулярная аденокарцинома желудка с изъязвлением по поверхности высокой степени дифференцировки.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости – диффузное изменение поджелудочной железы с кальцинатами. УЗИ шейных лимфоузлов – гиперплазия слева. По лабораторным данным биомаркеров: РЭА – 6,51 нг/мл (нормальные значения от 0 до 5), АФП – 1,9 нг/мл (нормальные значения от 0 до 7,2), CA19-9 – 178 нг/мл (нормальные значения от 0 до 34).

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены увеличенные до 16 мм лимфатические узлы метастатического характера. На КТ органов брюшной полости обнаружены образования по малой кривизне желудка (стенка неравномерно утолщена) и множественные вторично измененные лимфоузлы (парагастрально, в забрюшинном пространстве и брюшной полости), а также образование левого надпочечника до 36 мм по короткой оси (рис. 1), вторичного характера, в малом тазу определяется жидкость, метастаз в яичники (рис. 2), асцит, лимфаденопатия, жировой гепатоз. При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена картина единичных очагов сосудистого генеза белого вещества больших полушарий головного мозга, структурная неоднородность гипофиза в левых отделах.

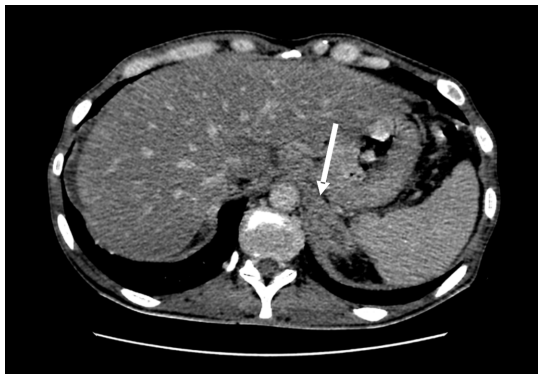


Рис. 1. КТ органов брюшной полости. Метастаз в левый надпочечник (указан стрелкой)

Рис. 2. КТ органов полости малого таза. Опухоль Крукенберга справа (указан стрелкой)

При объективном осмотре состояние тяжелое, обусловленное распространенностью опухоли желудка и осложненное синдромом эндогенной интоксикации, нутритивной недостаточностью, водно-электролитными нарушениями, ненапряженным асцитом, ВИЧ-инфекцией, гепатоспленомегалией (4–5 см ниже реберного края, край плотный). Неврологическая картина соответствовала параличу Белла, невропатии лицевого нерва справа, выраженному парезу лицевой мускулатуры, что является проявлением герпес-инфекции, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Выраженный неврологический дефицит и психические расстройства обусловлены ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией и высокой вирусной нагрузкой

(340 коп/мл). Имеется вторичная инфекция в виде кандидоза полости рта и пищевода. В связи с некорректным уровнем CD4 (Cluster of Differentiation 4), которое не соответствует степени тяжести состояния и не коррелируется с распространенным кандидозом пищевода, было решено провести повторный забор крови на ВИЧ-инфекцию.

В связи с тяжестью заболевания пациентка была направлена в отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1 для оказания паллиативной помощи с диагнозом: рак желудка неуточненной локализации, хронический болевой синдром (ХБС) 2-й степени, метастазы в регионарные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, левый надпочечник, яичники, канцероматоз брюшной полости и малого таза, асцит, cTxNxM1, 4-я стадия, клиническая группа 4. Гистологический тип – аденокарцинома без дальнейших уточнений (БДУ) (M8140/3). Синдром эндогенной интоксикации, водно-электролитные нарушения. Болезнь, вызванная ВИЧ с проявлениями кандидоза, в стадии вторичных проявлений 4В, стадия прогрессирования. Кандидоз пищевода, паралич Белла. Невропатия лицевого нерва. Выраженный паралич лицевой мускулатуры справа. Нейросенсорная потеря слуха неуточненная (тугоухость).

В первый день нахождения в отделении сохранялась тяжесть состояния, повышение температуры тела, в связи с чем было решено выполнить ПЦР тест на SARS-CoV-2, который в дальнейшем показал отрицательный результат. На момент пребывания в стационаре большую часть суток проводила в постели из-за слабости и болей с локализацией в верхних отделах живота, передвигалась с посторонней помощью, заторможена, периодически ажитирована, разговаривала сама с собой, дезориентирована в месте и пространстве, критика к тяжести заболевания отсутствовала.

По результатам врачебного консилиума, учитывая данные инструментальных обследований, объективного осмотра, общего состояния по шкале Карновского 40 %, ECOG-3 (Eastern Cooperative Oncology Group), диагноза, морфологии и осложнений, – случай признан инкурабельным, специальные методы противоопухолевого лечения не показаны. В сложившейся клинической ситуации выполнялась посиндромная терапия (дексаметазон, цитофлавин, церебролизин, мильгама, флукорус, гепаретта, фриостерин, омал, парацетамол, метоклопрамид, хлоргексидин), в том числе адекватное обезболивание (кетопрофен, трамадол), продолжение антиретровирусной терапии (гептавир, тивикай), дообследование на предмет поиска инфекционного агента в ликворе и крови. В связи с тяжестью состояния была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). После выписки из стационара скончалась от осложнений ВИЧ-инфекции со стороны центральной нервной системы.

Выводы

Учитывая тяжесть заболевания, первоочередной задачей у пациентов с распространёнными формами рака желудка и значимой коморбидной патологией является симптоматическая терапия неврологического дефицита и антиретровирусная терапия заболевания с паллиативной целью. В связи с этим необходим мультидисциплинарный подход совместно специалистов по онкологии, инфекционным заболеваниям, гепатологов, гастроэнтерологов и неврологов, что имеет решающее значение для обеспечения оптимальной тактики ведения пациентов с таким диагнозом. На сегодняшний день приоритет лечения пациентов с IV стадией рака желудка заключается в продлении и улучшении качества жизни, стабилизации злокачественного процесса.

Библиографический список

1. *Кит О.И., Самойленко Н.С., Франциянц Е.М.* Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований. Современные проблемы науки и образования 2019; 4: 136.

2. *Ehren K., Hertenstein C., Kümmerle T.* Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn-Cohort. Infection 2014; 42: 135–140.

3. *Rohner E., Wyss N., Heg Z.* HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2016; 138: 45–54.

4. *Горбунова В.А., Гиясбейли С.Р., Дадашева А.Э., Мамедов М.К.* Частота выявления HBsAg у больных раком молочной железы, легкого и желудка. Мир вирусных гепатитов 2004; 1: 10–11.

5. *Gotti D., Raffetti E., Albini L.* Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART era: Results of an Italian Multicenter Study. PLoS One 2014; 9: 124–132.

6. *Coghill A.E., Shiels M.S., Suneja G., Engels E.A.* Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. J Clin Oncol 2015; 33: 2376–2383.

7. *Подымова А.С., Рассохин В.В.* ВИЧ и онкология. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2017; 2: 100–103.

8. *Некрасова А.В.* Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов. Злокачественные опухоли 2016; 4: 20.

9. *Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Кривцов А.В.* Наличие генетических маркеров CAT свидетельствует об ускоренных темпах прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 189: 39–43.

10. *Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Кривцов А.В.* Генетический профиль больных хроническим гепатитом С. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2022; 66: 35–43.

11. *Таджибов С.Н., Поликарпова С.Б., Кочоян Т.М., Ожерельев А.С., Керимов Р.А., Беришвили А.И.* Метастазы рака желудка в яичники. Выживаемость и факторы прогноза. Опухоли женской репродуктивной системы 2016; 4: 57–62.

12. *Зыкова Т.А.* Некоторые медико-статистические показатели распространенности ВИЧ-инфекции среди онкологических больных. Злокачественные опухоли 2017; 1: 170.

13. *Семешко О.Г.* ВИЧ-инфекция и риск развития злокачественных опухолей. Новая наука: Стратегии и векторы развития 2016; 3: 58.

References

1. *Kit O.I., Samoylenko N.S., Franzyants E.M.* Stomach cancer: modern directions of fundamental research. *Modern Problems of Science and education* 2019; 4: 136 (in Russian).

2. *Ehren K., Hertenstein C., Kümmerle T.* Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn-Cohort. *Infection* 2014; 42: 135–140.

3. *Rohner E., Wyss N., Heg Z.* HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016; 138: 45–54.

4. *Gorbunova V.A., Giyasbeyli S.R., Dadasheva A.E., Mammadov M.K.* The frequency of detection of HBsAg in patients with breast, lung and stomach cancer. *The World of Viral Hepatitis* 2004; 1: 10–11 (in Russian).

5. *Gotti D., Raffetti E., Albini L.* Survival in HIV-infected patients after a cancer diagnosis in the cART era: Results of an Italian Multicenter Study. *PLoS One* 2014; 9: 124–132.

6. *Coghill A.E., Shiels M.S., Suneja G., Engels E.A.* Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2376–2383.

7. *Podymova A.S., Rassokhin V.V.* HIV and oncology. *HIV infection and immunosuppression* 2017; 2: 100–103 (in Russian).

8. *Nekrasova A.V.* Malignant neoplasms in HIV-infected patients. *Malignant tumors* 2016; 4: 20 (in Russian).

9. *Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V.* The presence of CAT genetic markers indicates an accelerated rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2021; 189: 39–43 (in Russian).

10. *Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V.* Genetic profile of patients with chronic hepatitis C. *Pathological Physiology and Experimental Therapy* 2022; 66: 35–43 (in Russian).

11. *Tajibov S.N., Polikarpova S.B., Kochoyan T.M., Kolerev A.S., Kerimov R.A., Berishvili A.I.* Metastases of gastric cancer in the ovaries. Survival and prognostic factors. *Tumors of the female reproductive system* 2016; 4: 57–62 (in Russian).

12. *Zykova T.A.* Some medical and statistical indicators of the prevalence of HIV infection among cancer patients. *Malignant tumors* 2017; 1: 170 (in Russian).

13. *Semashko O.G.* HIV infection and the risk of developing malignant tumors. *New Science: Strategies and Vectors of Development* 2016; 3: 58 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 13.11.2022
Одобрена: 20.11.2022
Принята к публикации: 24.11.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние коморбидной патологии на исход течения рака желудка с метастазами Крукенберга у пациентки репродуктивного возраста: случай из практики / Т.П. Шевлюкова, В.А. Черная, А.А. Кельн, М.С. Шведский, М.Р. Шагеева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 118–124. DOI: 10.17816/pmj396118-124

Please cite this article in English as: Shevlyukova T.P., Chernaya V.A., Keln A.A., Shvedsky M.S., Shageeva M.R Effect of comorbid pathology on the outcome of gastric cancer with Krukenberg metastases in a patient of reproductive age: clinical case. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 118-124. DOI: 10.17816/pmj396118-124

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья
УДК 616.41: 577.112.853]: 611.018.46-091.8
DOI: 10.17816/pmj396125-132

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГЛИКОДЕЛИНА НА СТРУКТУРУ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ВВЕДЕНИИ АЛЛОГЕННЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

Я.Н. Тройнич[1]*, Н.П. Логинова[1], С.А. Заморина[2], М.Б. Раев[2]

[1]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[2]Пермский государственный национальный исследовательский университет Пермь, Россия

EFFECT OF RECOMBINANT GLYCODELIN ON SPLEEN STRUCTURE IN CASE OF ALLOGENEIC BONE MARROW CELLS INTRODUCTION

Ya.N. Troynich[1]*, N.P. Loginova[1], S.A. Zamorina[2], M.B. Raev[2]

[1]E.A. Vagner Perm State Medical University,
[2]Perm State National Research University, Russian Federation

Цель. Изучение влияния рекомбинантного гликоделина (Mybiosource, Германия) на морфофункциональное состояние селезенки при трансплантации аллогенных клеток красного костного мозга кры-

© Тройнич Я.Н., Логинова Н.П., Заморина С.А., Раев М.Б., 2022
тел. +7 919 482 66 71
e-mail: yananiktroynich@mail.ru
[Тройнич Я.Н. (*контактное лицо) – старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии; Логинова Н.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии; Заморина С.А. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук, профессор кафедры микробиологии и иммунологии; Раев М.Б. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук, профессор кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета].

© Troynich Ya.N., Loginova N.P., Zamorina S.A., Raev M.B., 2022
tel. +7 919 482 66 71
e-mail: yananiktroynich@mail.ru
[Troynich Ya.N. (*contact person) – Lecturer, Department of Histology, Embryology and Cytology; Loginova N.P. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology; Zamorina S.A. – Doctor of Biological Sciences, leading researcher, Laboratory of Ecological Immunology of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS, Professor of the Department of Microbiology and Immunology, Raev M.B. – Doctor of Biological Sciences, leading researcher of the Laboratory of Ecological Immunology of the Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of UB RAS, Professor of the Department of Microbiology and Immunology of Biological Faculty].

сам линии Вистар в динамике эксперимента *in vivo*. С позиции иммунологии репродукции беременность представляет собой физиологически обусловленное состояние толерантности иммунной системы матери к генетически чужеродному эмбриону. Гликоделин – белок, связанный с беременностью, обладает иммуносупрессивным эффектом и перспективен для использования в биомедицине.
Материалы и методы. Проводилась оценка морфологической картины органа, изучались иммуногистохимические показатели, а именно моноклональные антитела к: 1) CD68 – для идентификации макрофагов, мембранное окрашивание; 2) Ki-67 – для клеток, делящихся митозом и находящихся в разных фазах клеточного цикла; 3) определялся уровень макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ).
Результаты. При изучении гистологических срезов селезенки было показано, что гликоделин на фоне аллогенной трансплантации костного мозга способствует активации клеток иммунной системы в селезенке, стимулирует пролиферацию иммунных клеток (Ki-67) и их дифференцировку, что проявилось увеличением числа плазматических клеток. К концу исследования существенно снижается содержание макрофагов, верифицируется эозинофильная инфильтрация, что является косвенным положительным признаком реакции на трансплантат. На фоне аллотрансплантации клеток костного мозга у животных наблюдалось повышение уровня М-КСФ на 21-е сутки от начала эксперимента по сравнению с группой интактных животных. Введение гликоделина на фоне аллотрансплантации клеток КМ приводило к отмене данного эффекта.
Выводы. В целом действие гликоделина качественно определило функцию селезенки в направлении развития толерантного иммунного ответа к аллогенату и исключило развитие тяжелых посттрансплантационных осложнений.
Ключевые слова. Аллогенный трансплантат, гликоделин, красный костный мозг, селезенка, пролиферация, макрофаги.

Objective. To study the effect of recombinant glycodelin (Mybiosource, Germany) on the morphofunctional state of the spleen in case of transplantation of the allogeneic red bone marrow cells to Wistar rats in dynamics of *in vivo* experiment. From the point of view of immunology, pregnancy is a physiologically conditioned state of the tolerance of mother's immune system to genetically foreign embryo. Glycodelin is a protein associated with pregnancy; it has an immunosuppressive effect and is perspective for medicine.
Materials and methods. The morphological picture of the organ was assessed; the following immunohistochemical indicators were studied: monoclonal antibodies to 1) CD68 – for identification of macrophages, membrane staining; 2) Ki-67 – for cells divided with mitosis and being in different phases of cellular cycle; 3) determination of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF).
Results. When studying the histological slices of the spleen, it was shown that glycodelin against the background of allogeneic transplantation of the bone marrow contributes to the activation of immune system cells in the spleen, stimulates the proliferation of immune cells (Ki-67) and their differentiation that was manifested by an increase in the number of plasmacytes. By the end of the study, macrophage content is essentially reduced; eosinophil infiltration is verified that is an indirect positive sign of reaction to the transplant. Against the background of the bone marrow cells allotransplantation, there was observed an increase in M-CSF level in animals on the day 21st from the onset the experiment compared with the group of intact animals. Introduction of glycodelin against the background of BM cells allotransplantation caused the cancellation of this effect.
Conclusions. Thus, the action of glycodelin qualitatively determined the function of the spleen in direction of the development of a tolerant immune response to allogenate and excluded the development of severe post-transplantation complications.
Keywords. Allogeneic transplant, glycodelin, red bone marrow, spleen, proliferation, macrophages.

Введение

Трансплантация гемопоэтических клеток является чуть ли не единственным радикальным подходом в лечении многих гематологических и ряда онкологических заболеваний [1]. Благодаря современному развитию медицинских технологий спектр показаний к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток постоянно растет. Ос-

новная цель этого метода лечения – максимально снизить развитие осложнений, проявляющихся развитием иммунного конфликта между клетками донора и тканями реципиента, что ведет к отторжению трасплантанта. Одно из наиболее частых и тяжелых осложнений – реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – может приводить к летальному исходу у 10–20 % пациентов [2]. Для предотвращения этой реакции необходимо использовать максимально все ресурсы, обеспечивающие толерантность организма к трансплантату. Под толерантностью понимается отсутствие антигенспецифического иммунного ответа, связанное с неполной доступностью антигенных структур, отсутствием специфических Т-лимфоцитов или с недостаточным количеством сигналов активации, а также с супрессией иммунного ответа [2, 3].

В связи с этим актуальной задачей является поиск адекватных механизмов, направленных на создание оптимальной устойчивости, толерантности организма к аллогенату, и наилучшим решением может явится изучение собственных ресурсов организма. Так, факторами, обеспечивающими центральную иммунную толерантность организма матери при беременности, являются белки, ассоциированные с беременностью. Заслуживает внимания один из белков беременности – гликоделин. В ряде экспериментов уже ранее было показано, что гликоделин препятствует отторжению трансплантата [4]. Иммунодепрессивные эффекты гликоделина подтверждены многими исследованиями [5], однако его роль в регуляции современных субпопуляций клеток, формирующих иммунную толерантность к аллогенному трансплантату, не изучена. Недостаточно и данных, описывающих изменения в органах иммунной системы при применении гликоделина. Гликоделин имеет перспективы и в лечении различных заболеваний [6, 7].

Цель исследования – изучение влияния рекомбинантного гликоделина на морфофункциональное состояние селезенки при трансплантации аллогенных клеток красного костного мозга.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на белых крысах-самцах популяции Wistar ($n = 32$) в возрасте от 2 до 3 месяцев (m = 250 г.). Животные содержались в условиях вивария ПГНИУ в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами».

Животных разделили на три группы: 1-я ($n = 8$) – контроль (интактные животные); 2-я ($n = 12$) – вводили взвесь клеток костного мозга (КМ) (10^7 клеток, обработанных камптотецином, 50 мкг/мл, Tocris Bioscience, Великобритания) в 100 мкл физиологического раствора внутрибрюшинно; 3-я группа ($n = 12$) – после введения аллогенных клеток красного костного мозга делали инъекции рекомбинантного гликоделина (#MBS718444, MyBioSource, Германия). Гликоделин вводили внутримышечно в концентрации 14 мг/100 мкл физиологического раствора (достигаемая концентрация в крови крыс была ≈ 0,75 мкг/мл) на 1, 5, 9-е и 12-е сутки. Известно, что гликоделин является высококонсервативным гликопротеином у млекопитающих разных видов, что позволяет использовать в работе гликоделин человека.

Клетки костного мозга выделяли из бедренных костей, эпифизы которых надрезали ножницами. Костный канал промывали фиксированным объемом среды RPMI-1640, используя шприц. Полученную суспензию фильтровали через один слой капроновой сетки. Затем производили подсчет клеток и обрабатывали их раствором камптотецина – 50 мкг/мл в среде RPMI-1640 в течение 1 ч при темпера-

туре 37 °С. После этого клетки пятикратно отмывали в избытке питательной среды (последняя отмывка – физиологическим раствором) и доводили до концентрации 10^8/мл или 10^7/100 мкл в физиологическом растворе. В исследованиях использовали модель локальной аллотрансплантации. Трансплантацию 10^7 клеток в объеме среды 100 мкл производили с помощью шприца внутрибрюшинно.

Выведение животных из эксперимента проводилось через 3, 7, 14 и 21 день методом декапитации в соответствии с международными правилами проведения работ с экспериментальными животными. Объектом исследования служила селезенка.

Гистологическое исследование. После забора селезенку фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH = 7,2), проводку осуществляли в гистологическом процессоре замкнутого типа с вакуумом Leica ASP 300 (Германия). Заливали в парафин Histomix фирмы Bio Optica (Германия). На микротоме Leica SM 2000R (Leica Microsystems, Германия) готовили серийные срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей морфологической картины. Для идентификации плазматических клеток использовали метод окрашивания по Браше. Оценку гистологических препаратов проводили с использованием микроскопов Leica DM2500 и Carl Zeiss LSM 710 и программных пакетов для захвата и анализа изображений Leica Application Suite и Zen 2010.

Иммуногистохимическое исследование. Парафиновые срезы селезенки наносили на адгезивные стекла, обработанные полилизином (Thermo, Великобритания). Иммуногистохимические реакции проводили аппаратным способом с использованием иммуногистохимических автостейнеров Autostainer-360 (Thermo, Великобритания). Для визуализации результатов применяли системы детекции Ultra Vision ONE Detection System HRP Polymer. Препараты инкубировали с хромогеном – DAB Plus Substrate System и докрашивали гематоксилином Майера с заключением в БиоМаунт-среду. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (фирма Labvision, США).

Для определения качественного состава клеток селезенки использовали моноклональные антитела (GenTex, США) к: 1) CD68 – для идентификации макрофагов, мембранное окрашивание; 2) Ki-67 – для клеток, делящихся митозом и находящихся в разных фазах клеточного цикла (G1-S- и G2). Если клетка не пролиферирует, такого взаимодействия не происходит. Положительная экспрессия Ki-67 интенсивно выявляется в виде окрашенного в коричневый цвет ядерного субстрата.

При оценке экспрессии Ki-67 рассчитывали индекс пролиферации (IKi) по формуле: $IKi = (n^+/N)\cdot 100$ (%), где n – число меченых ядер, N – общее число ядер в поле зрения микроскопа. Подсчеты проводили в 10 полях зрения каждого среза.

Для определения уровня макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) в плазме крыс – использовали коммерческий набор Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Magnetic Bead Panel 23-Plex производства BioRad Laboratories, Inc. (США). Считывание результатов проводили на мультиплексном анализаторе MAGPIX (BioRad Laboratories, Inc., США) по технологии Luminex xMAP с использованием программного обеспечения xPONENT 3.1.

Анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного LSD-теста для парных данных. Достоверность межу группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента для непарных и парных данных. Обработку данных проводили на компьютере IBM PC с использованием программного обеспечения Microsoft Office при помощи прикладных компьютерных программ Statistica for Windows 6.0, Microsoft Excel 2007.

Результаты и их обсуждение

Введение аллогенного трансплантата (взвесь клеток красного костного мозга). Оценивая реакцию селезенки на введения фракции клеток костного мозга (2-я группа), в органе верифицировали активацию пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы. Начиная с 3-х суток. Визуально увеличивается объем белой пульпы. В сравнении с группой интактных животных маргинальная зона широкая, краевой синус умеренно расширен и заполнен различными клетками крови. В периартериальной муфте лимфоциты формируют плотные широкие скопления вокруг артерии. На 7-е сутки зоны белой пульпы продолжают заполняться клетками, их количество возрастает до 514,2 ± 56,9 (в контроле 448,6 ± 33,0). Лимфоидные узелки крупные, большая их часть активная, в них определяются процессы пролиферации, что оценивается по положительной экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (рис. 1).

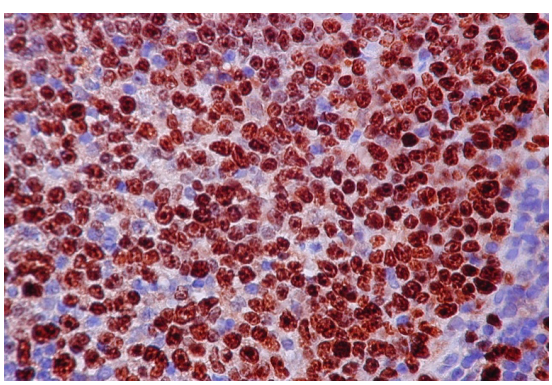


Рис. 1. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в белой пульпе селезенки. 21-е сутки. Ув.×900

Индекс пролиферации увеличился до 75 % (в контроле 60,3 ± 11,5). В сосудах красной пульпы признаки умеренного стаза клеток крови. До конца эксперимента (21-е сутки) зоны белой пульпы остаются активными, а количество лимфоцитов превышало данные группы контроля на 20 %. Лимфоциты часто формируют диффузные скопления или лимфоцитарные муфточки вокруг кисточковых артериол. Во всех зонах органа имеется активность макрофагов, что определяли по экспрессии маркера CD68. Количество макрофагов уже на 3-и сутки в белой пульпе увеличилось до 39,7 ± 5,2 (в группе контроля – 34,7 ± 6,8). Большое количество макрофагов верифицировалось в пульпарных сосудах органа, а также в тяжах красной пульпы. Число макрофагов в поле зрения оставалось высоким, постепенно увеличиваясь к 21-м суткам (рис. 2).

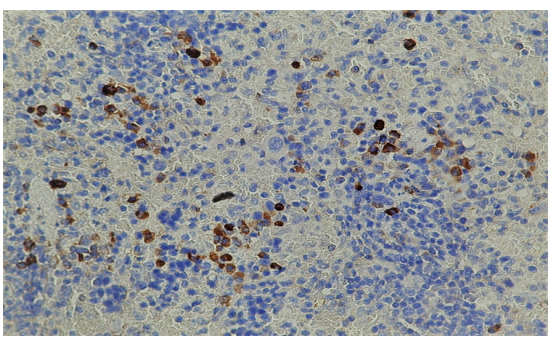


Рис. 2. Макрофаги (CD68) в красной пульпе селезенки. 21-е сутки. Ув.×100

В динамике эксперимента плазматические клетки верифицировали в умеренном количестве, и их число существенно не изменилось, в среднем в функциональных зонах органа присутствовало от одной до трех клеток в поле зрения.

Морфологические эффекты действия гликоделина. В селезенке на 3-и сутки верифицировалась реакция со стороны сосудов венозного русла. Большая их часть имели расширенные просветы с переполнением их клетками крови. Тяжи красной пульпы также содержат форменные элементы, преимущественно эритроциты. Белая пульпа занимает значительную площадь, количество клеток в поле зрения составило 591,2 ± 54,8 (в контроле – 448,6 ± 33,0). Все

функциональные зоны развиты, активные. Лимфоидные узелки крупные, как и в группе контроля, в них признаки пролиферации. В центре узелков скопление позитивно окрашенных Ki-67 лимфоцитов (рис. 3), индекс пролиферации при этом существенно не отличался от соответствующих данных в группе контроля и составил 60,3 ± 10,8 (контроль – 66,2 ± 12,5).

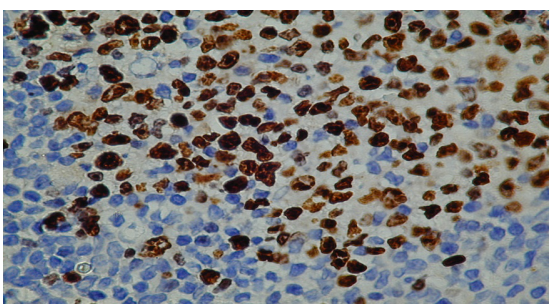


Рис. 3. Экспрессия маркера пролиферации. Ki-67 в белой пульпе селезенки. 21-е сутки. Ув.×900

В периартериальной муфте лимфоциты плотно лежат вокруг центральной артерии. Между лимфоидными клетками скопления макрофагов. Установлено, что введение гликоделина привело к достоверному ($p < 0,05$) снижению макрофагов (CD 68^+) в маргинальной зоне белой пульпы до 5,8 ± 1,2 клетки, что в 2,5 раза меньше чем в группе контроля (13,1 ± 2,7). К концу срока исследования (21-е сутки) в маргинальной зоне белой пульпы количество макрофагов ($CD68^+$) стало еще меньше – 3,5 ± 0,9 клетки в поле зрения среза (рис. 4).

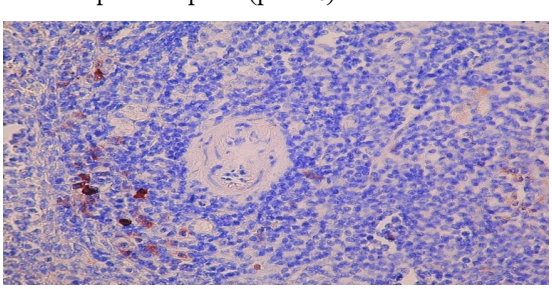


Рис. 4. Макрофаги (CD68) в маргинальной зоне белой пульпы селезенки. 21-е сутки. Ув.×200

Между макрофагами верифицировали скопление плазматических клеток, что говорит о явлениях плазмацитогенеза. Между ними единично, или по 2–3 клетки, присутствуют эозинофилы. До конца эксперимента функциональные зоны белой пульпы продолжают оставаться в активном состоянии, визуально их размеры становились меньше или не изменялись. Интенсивность пролиферации достоверно ($p < 0,05$) снизилась до 20,5 ± 6,3 % (в контроле – 66,2 ± 12,5). На этом фоне повышался дифференцировочный потенциал, что проявилось скоплением как проплазмоцитов, так и плазматических клеток в мантийной зоне. Часто клетки располагались группами по 4–5 штук в поле зрения. В целом к концу эксперимента число плазматических клеток как в белой, так и в красной пульпе выше, чем соответствующие данные контрольной группы. На протяжении всего эксперимента гликоделин способствовал истощению макрофагов в органе. Количество положительно окрашенных CD68 макрофагов в маргинальной зоне составило 3,5 ± 0,9 клетки (в контроле – 13,1 ± 2,7; $p < 0,05$); в красной пульпе органа – 20,9 ± 3,8 (в контроле – 34,7 ± 6,8, $p < 0,05$). При этом макрофаги ($CD68^+$) диффузно присутствовали во всех зонах органа, находились в контактах с клетками лимфоидного ряда и периваскулярно.

Моноцитарный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) является основным фактором выживания моноцитов и макрофагов, играющих важную роль в отторжении аллотрансплантата. В нашем эксперименте на фоне аллотрансплантации клеток костного мозга у животных наблюдалось повышение уровня М-КСФ на 21-е сутки от начала эксперимента по сравнению с данными группы интактных животных (таблица). Введение гликоделина на фоне аллотрансплантации клеток КМ приводило к отмене данного эффекта.

Концентрации моноцитарного колониестимулирующего фактора сыворотки крови крыс Wistar при аллогенной трансплантации и введении гликоделина в эксперименте *in vivo* на 21-е сутки, пг/мл (*Me* (Q_1–Q_3))

КСФ	Группа		
	1-я (интактные)	2-я (аллогенат ккм)	3-я (аллогенат ккм + гликоделин)
М-КСФ	19,20 (10,20–44,30)	64,94 (45,95–70,36) $p = 0{,}03007$*	34,39 (34,39–40,38)

Примечание: указаны значения p (двухфакторный дисперсионный анализ) только $< 0{,}05$; * – статистически значимые различия по отношению к группе интактных крыс.

Выводы

Таким образом, гликоделин при аллогенной трансплантации клеток костного мозга показал способность локально регулировать иммунную функцию селезенки, проявляющуюся активацией клеток иммунной системы в направлении их пролиферации и дифференцировки. Возрастает количество плазматических клеток. К концу исследования существенно снижается содержание макрофагов, верифицируется эозинофильная инфильтрация. В целом гликоделин стабилизирует пролиферативные процессы и способствует появлению новой генерации клеток, поддерживающей реакцию организма по отношению к трансплантату. Необходимо отметить, что на протяжении эксперимента все животные были живы и сохранили массу тела, что является косвенным положительным признаком реакции на трансплантат [8].

Учитывая, что на этапе подготовки клеток костного мозга к трансплантации взвесь клеток была обработана раствором камптотецином, это, в свою очередь, существенно снизило возможное развитие РТПХ, а способствовало развитию реакции «хозяин против трансплантата» (РХПТ). На этом фоне действие гликоделина качественно определило функцию селезенки в направлении развития толерантного иммунного ответа к аллогенату и исключило появление тяжелых посттрансплантационных осложнений.

Безусловно, полученный морфофункциональный эффект от действия гликоделина в перспективе даёт возможность применения его в терапии аутоимунных, гематологических заболеваний и трансплантации органов.

Библиографический список

1. *Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С.* Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 2: 28–42.

2. *Martin P.J., Rizzo J.D., Wingard J.R. et al.* First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendation of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012; 18 (8): 1150–1163.

3. *Popova N.N., Savchenko V.G.* Reconstitution of T-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem sell transplantation. Russian journal of hematology and transfusiology 2020; 65 (1): 24–38.

4. *Dixit A., Balakrishnan B., Karande A.A.,* Immunomodulatory activity of glycodelin implications in allograft rejection. Clin. Exp. Immunol. 2018; 2: 213–223.

5. *Cui J., Liu Y., Wang X.* The Roles of glycodelin in cancer development and progression. Front. Immunol. 2017; 8: 1685.

6. *Kämäräinen M., Halttunen M., Koistinen R., von Boguslawsky K., von Smitten K., Andersson L.C., Seppala M.* Expression of glycodelin in human breast and breast cancer. Int. J. Cancer 1999; 83: 738–742.

7. *Zamorina S.A., Troynich Y.N., Loginova N.P., Charushina Y.A., Shardina K.Yu., Timganova V.P.* Pregnancy-associated proteins as a tool in the therapy of autoimmune diseases and alloimmune disorders (review). Lecture notes in networks and systems 2022; 342 LNNS: 385–393.

8. *Reddy P., Ferrara J.L.M.* Mouse models of graft-versus-host disease. StemBook eds. By The Stem Cell Research Community. 2009; 28.

References

1. *Afanas'ev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children: present, problems, prospects. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* 2015; 2: 28–42 (in Russian).

2. *Martin P.J., Rizzo J.D., Wingard J.R. et al.* First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendation of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18 (8): 1150–1163.

3. *Popova N.N., Savchenko V.G.* Reconstitution of T-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem sell transplantation. *Russian journal of hematology and transfusiology* 2020; 65 (1): 24–38.

4. *Dixit A., Balakrishnan B., Karande A.A.,* Immunomodulatory activity of glycodelin implications in allograft rejection. *Clin. Exp. Immunol.* 2018; 2: 213–223.

5. *Cui J., Liu Y., Wang X.* The Roles of glycodelin in cancer development and progression. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1685.

6. *Kämäräinen M., Halttunen M., Koistinen R., von Boguslawsky K., von Smitten K., Andersson L.C., Seppala M.* Expression of glycodelin in human breast and breast cancer. *Int. J. Cancer* 1999; 83: 738–742.

7. *Zamorina S.A., Troynich Y.N., Loginova N.P., Charushina Y.A., Shardina K.Yu., Timganova V.P.* Pregnancy-associated proteins as a tool in the therapy of autoimmune diseases and alloimmune disorders (review). *Lecture notes in networks and systems* 2022; 342 LNNS: 385–393.

8. *Reddy P., Ferrara J.L.M.* Mouse models of graft-versus-host disease. StemBook eds. By The Stem Cell Research Community. 2009; 28.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-04055 мк.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 13.11.2022
Одобрена: 22.11.2022
Принята к публикации: 01.12.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние рекомбинантного гликоделина на структуру селезенки при введении аллогенных клеток костного мозга / Я.Н. Тройнич, Н.П. Логинова, С.А. Заморина, М.Б. Раев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 125–132. DOI: 10.17816/pmj396125-132

Please cite this article in English as: Troynich Ya.N., Loginova N.P., Zamorina S.A., Raev M.B. Effect of recombinant glycodelin on spleen structure in case of allogeneic bone marrow cells introduction. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 125-132. DOI: 10.17816/pmj396125-132

ЮБИЛЕИ

Научная статья
УДК 617-089:92ШАМОВ
DOI: 10.17816/pmj396133-139

ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ШАМОВ – УЧЕНЫЙ, ХИРУРГ-НОВАТОР, ТРАНСФУЗИОЛОГ: К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ (1882–1962)

Ю.А. Уточкин*, А.А. Ярошенко, Н.Л. Полыгалова, Ю.А. Тютюных
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

VLADIMIR NIKOLAEVICH SHAMOV – SCIENTIST, INNOVATIVE SURGEON, TRANSFUSIOLOGIST: THE 140th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH (1882-1962)

Yu.A. Utochkin*, A.A. Yaroshenko, N.L. Polygalova, Yu.A. Tyutyunykh
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Описывается жизненный, научный, профессиональный путь выдающегося ученого-трансфузиолога, нейрохирурга, талантливого организатора здравоохранения, создателя научной школы, действительного члена Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской премии, генерал-лейтенанта медицинской службы Владимира Николаевича Шамова. В годы Гражданской войны В.Н. Шамову удалось стать одним из первых в нашей стране, кто работал над новой тогда проблемой – переливанием крови. Вместе со своими помощниками И.Р. Петровым, Н.Н. Еланским, С.В. Гейнацем и П.И. Страдынем он провел исследования по выделению четырех изоагглютинационных групп крови и получения стандартных сывороток для их определения. 20 июня 1919 г. было проведено первое в стране переливание крови с учетом изоагглютинационных групп донора и реципиента. Работы по применению трупной крови составили небольшую часть той темы, которой интересовался В.Н. Шамов всю жизнь, – это проблема трансплантации органов и тканей. В 1940 г. выпустил фундаментальное «Руководство по переливанию крови» и высту-

© Уточкин Ю.А., Ярошенко А.А., Полыгалова Н.Л., Тютюных Ю.А., 2022
тел. +7 902 635 08 26
e-mail: masha.little.duck@yandex.ru
[Уточкин Ю.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения №1; Ярошенко А.А. – студентка V курса педиатрического факультета; Полыгалова Н.Л. – студентка V курса педиатрического факультета; Тютюных Ю.А. – студентка V курса педиатрического факультета].

© Utochkin Yu.A., Yaroshenko A.A., Polygalova N.L., Tyutyunykh Yu.A., 2022
tel. +7 902 635 08 26
e-mail: masha.little.duck@yandex.ru
[Utochkin Yu.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare №1; Yaroshenko A.A. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Polygalova N.L. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Tyutyunykh Yu.A. – fifth-year student, Pediatric Faculty].

пил на заседании Ленинградского хирургического общества Пирогова с результатами лечения огнестрельных ранений черепа. Сформированные принципы лечения стали основой нейрохирургической помощи раненым в годы Великой Отечественной войны. В 1961 г. он организует первую в стране лабораторию «Искусственная почка» и принимает руководство над вновь созданной Ленинградской лабораторией по заготовке и использованию фибринолизированной крови. После Гражданской войны В.Н. Шамова избрали на должность заведующего кафедрой общей хирургии Пермского медицинского института. Однако из-за отсутствия С.П. Федорова Владимир Николаевич не сумел покинуть академию.
Ключевые слова. Хирург, организатор здравоохранения, ученый-трансфузиолог, трупная кровь, трансплантация органов и тканей.

The article describes the life, scientific and professional career of Vladimir Nikolayevich Shamov, an outstanding scientist-transfusiologist, neurosurgeon, talented health care organizer, founder of a scientific school, full member of the Academy of Medical Sciences of the Union of Soviet Socialist Republics, Honored Scientist of the Russian Soviet Federative Socialist Republic, Lenin Prize laureate, Lieutenant General of medical service. During the Civil War, V.N. Shamov became one of the first in our country to work on the new problem – blood transfusion. Together with his assistants I.R. Petrov, N.N. Elansky, S.V. Heinats and P.I. Stradyn, he conducted research on isolating four isoagglutination blood groups and obtaining standard sera for their determination. On June 20, 1919, the first blood transfusion in the country was performed taking into account isoagglutination groups of a donor and a recipient. The works on the use of cadaveric blood constituted a small part of the topic, which V.N. Shamov was interested in all his life: the problem of organ and tissue transplantation. In 1940, he published the fundamental "Manual on Blood Transfusion" and made a report at the meeting of Pirogov's Surgical Society of Leningrad on the results of treatment of cranial gunshot wounds. The formed principles of treatment became the basis of neurosurgical care rendered to the wounded people during the Great Patriotic War. In 1961, he organized the first in this country Artificial Kidney Laboratory and became the head of the newly established Leningrad Laboratory of Blood Fibrinolysis Preparation and Use. After the Civil War, V.N. Shamov became the Head of the Department of General Surgery of Perm Medical Institute.
Keywords. Surgeon, health organizer, transfusion scientist, cadaveric blood, organ and tissue transplantation.

Рис. Владимир Николаевич Шамов

Третьего июня 2022 г. исполнилось 140 лет со дня рождения Владимира Николаевича Шамова, выдающегося ученого-трансфузиолога, нейрохирурга, талантливого организатора здравоохранения, создателя научной школы, действительного члена Академии медицинских наук СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской премии, генерал-лейтенанта медицинской службы [1] (рисунок).

Владимир Николаевич Шамов родился 3 июня 1882 г. в городе Мензелинске Уфимской губернии в семье сельских интеллигентов: мать – фельдшер-акушер, отец – народный учитель [2].

В 1901 г. В.Н. Шамов, окончив пермскую гимназию, поступил в Императорскую военно-медицинскую академию (ИВМА). Пройдя курс обучения с отличием (1908 г.) и будучи

одним из лучших выпускников, ему была предоставлена возможность продолжить повышать свои навыки в клинике госпитальной хирургии под руководством профессора С.П. Федорова в течение следующих трех лет. В 1912 г. В.Н. Шамов защитил диссертацию на степень доктора медицины «О значении физических методов для хирургии злокачественных новообразований», которая внесла существенный вклад в развитие отечественной электрохирургии и рентгенотерапии злокачественных новообразований.

В то же время В.Н. Шамов интересовался трансплантацией – еще одной немаловажной проблемой для научного общества. А именно его внимание привлекала тема трансплантации мышечной ткани при лечении ранений печени. Работая в клинике профессора С.П. Федорова, Владимир Николаевич часто применял в своей практике трансплантацию костной ткани. Проанализировав и обобщив полученные результаты, он стал пропагандистом использования этого метода при лечении туберкулезного спондилита, предложив применять трансплантат из ребер. «Оперативная фиксация позвоночника, – писал он, – представляет собою вполне безопасную операцию, дающую в то же время наиболее простое, быстрое и совершенное выполнение местных задач лечения» [2].

В 1913 г. В.Н. Шамову предоставляется право на заграничную командировку, принимая во внимание его реальные и потенциальные возможности. Он отправляется в Америку и Англию, где начинается период плодотворной работы в клиниках всемирно известных ученых: братьев Мейо, Карреля, Кушинга, Крайла. Разработка Крайла по переливанию крови заинтересовала В.Н. Шамова настолько, что стала темой всей жизни. Однако Первая мировая война вынудила его прервать командировку и вернуться в Россию: с 1914 по 1923 г. он был старшим ассистентом, а затем приват-доцентом госпитальной хирургической клиники Военной академии [2]. За это время с учетом событий Гражданской войны началось его включение в военную сферу деятельности врача одного из хирургических отрядов академии, оказывающего помощь раненым бойцам Красной армии. Каждый из трех сформированных отрядов, которыми руководили преподаватели академии А.В. Шацкий, Е.А. Бок, Б.В. Пунин, состоял из: врача, двух студентов старших и 15 студентов младших курсов.

Даже в такое трудное время В.Н. Шамову удалось стать одним из первых в нашей стране, кто работал над новой тогда проблемой переливания крови. Вместе со своими помощниками И.Р. Петровым, Н.Н. Еланским, С.В. Гейнацем и П.И. Страдынем он провел исследования по выделению четырех изоагглютинационных групп крови и получению стандартных сывороток для их определения (1921). Впоследствии, 20 июня 1919 г., было проведено первое в стране переливание крови с учетом изоагглютинационных групп донора и реципиента. Ему дважды удалось перелить кровь родственников: от матери сыну (100 мл) и от брата сестре (420 мл). Благодаря работе, проделанной данными учеными, переливание крови вошло в медицинскую практику нашей страны. В мае 1923 г. на совете Хирургического общества Пирогова Владимир Николаевич представил доклад «Изоагглютинирующие свойства человеческой крови, значение их для хирургии и способы определения», который затем был опубликован в третьем томе «Нового хирургического архива».

Еще одно важное событие для В.Н. Шамова имело место в данный период – избрание на должность заведующего кафедрой общей хирургии Пермского медицинского института. Однако из-за отсутствия С.П. Фе-

дорова Владимир Николаевич не сумел покинуть академию. Также в 1923 г. он был избран на должность заведующего факультетской хирургической клиникой Харьковского медицинского института и кафедрой экспериментальной хирургии Украинского института экспериментальной медицины, кроме того, ему было присвоено звание профессора [2, 3]. Будучи энтузиастом и знатоком проблем переливания крови, Владимир Николаевич был назначен руководителем организованного по его инициативе Украинского института гематологии и переливания крови (1930). Таким образом, накопив немалый опыт и сумев подготовить «почву» для научной и практической деятельности, последующие 16 лет В.Н. Шамов продолжает развивать интересующие его направления медицины. В клинике он создает первое на Украине специализированное отделение нейрохирургии и отделение урологии, которое в 1937 г. становится самостоятельной клиникой [3].

Большинство хирургов мира во время научной деятельности В.Н. Шамова никогда не использовали кадаверные ткани и органы, поскольку имелись следующие возражения: во-первых, являются ли ткани органов в трупе достаточно стерильными, чтобы их можно было использовать в хирургической практике, во-вторых, сохраняют ли ткани более важных органов после смерти животного свою жизнеспособность настолько, что они смогут жить и функционировать после перенесения их в другой живой организм [2]. В связи с чем Владимир Николаевич поставил перед собой цель – опровергнуть данные возражения. В Харькове он часами не выходил из подвала, который переоборудовал в лабораторию, где проводились эксперименты на собаках [4]. Он часто приходил посреди ночи, чтобы взять кровь из трупа собаки и произвести кровопускание у здорового животного с последующим переливанием трупной крови, проводя различные химические, биологические и микроскопические исследования. В связи с тем, что у животных выпускали до 90 % общего количества крови, организм оказывался в тяжелом состоянии. И для того, чтобы восстановить систему кровообращения и вернуть жизнеспособность тканей, В.Н. Шамов вливал собакам трупную кровь. В 1927 г. в результате данных исследований было установлено: если трупы хранить в благоприятных условиях (при температуре +1° и 0° по Реомюру), ткани многих органов, оставаясь в самих трупах, продолжают быть стерильными до нескольких суток, и с бактериологической точки зрения они могут быть пригодными для трансплантации [2].

В сентябре 1928 г. состоялся 3-й Всеукаинский съезд хирургов, на котором В.Н. Шамов сообщил: «Кровяная ткань, пробывши в трупе до 11 часов после смерти животного, снова стала продолжать свою жизнь и функцию в теле нового организма», т.е. она не токсична и вполне жизнеспособна [2]. В 1937 г. два ученых из Японии Кабаяси и Намикава в ходе различных исследований трупной крови кроликов полностью подтвердили данные В.Н. Шамова и его учеников о жизнеспособности трупной крови в течение 10–15 ч после летального исхода животного.

В Московском институте травматологии и неотложной помощи им. Н.В. Склифосовского в марте 1930 г. С.С. Юдин сделал первое переливание фибринолизной крови человеку, погибавшему от острой анемии, – 420 мл крови, взятой от умершего 6 ч назад человека. «Я прекрасно отдавал себе отчет в какой мере я рисковал, решаясь сделать первое переливание трупной крови живому человеку, – писал Юдин, – вопрос же о приоритете мне даже в голову не приходил, ибо

все мои сотрудники от меня же знали, что сама идея принадлежит профессору Шамову». Открытие В.Н. Шамова и С.С. Юдина сыграло большую роль в последующем использовании в клинике трансплантации различных кадаверных тканей [2].

В 1935 г., в один из самых плодотворных периодов работы, Шамову было присвоено звание заслуженного ученого, и он был награжден Орденом Трудового Красного Знамени. Работы по применению трупной крови составили небольшую часть той темы, которой интересовался В.Н. Шамов всю жизнь, – это проблема трансплантации органов и тканей. В 1936 г. по инициативе В.Н. Шамова Украинский институт экспериментальной медицины созвал первую в стране конференцию по вопросам трансплантации и регенерации тканей и органов [4].

В январе 1939 г. ученый совет Военной академии единогласно избрал на кафедру факультетской хирургии В. Н. Шамова [4]. Он создал при хирургической клинике нейрохирургическое отделение на 30 коек, которое просуществовало до конца 1956 г., а затем было реорганизовано в самостоятельную кафедру нейрохирургии [2]. Вступив в ряды Красной армии в 1939 г., он получает воинское звание дивизионного врача. Начавшаяся в этом же году война с белофиннами заставила его заняться вопросами военно-полевой хирургии.

В 1939–1941 гг. Владимир Николаевич Шамов был научным руководителем Ленинградского института переливания крови. В 1940 г. выпустил фундаментальное «Руководство по переливанию крови» и выступил на заседании ленинградского хирургического общества Пирогова с результатами лечения огнестрельных ранений черепа. Сформированные принципы лечения стали основой нейрохирургической помощи раненым в Великую Отечественную войну. В том же году были опубликованы статьи «Организация лечебной помощи при огнестрельных ранениях черепа и мозга», «Некоторые принципы лечения инфицированных ран головного мозга».

В годы Великой Отечественной войны он, как и многие его коллеги, поступил патриотично – отправился добровольцем на фронт. Там он получил назначение на должность инспектора-нейрохирурга Главного Военно-санитарного управления армии, в период с 1943 по 1945 г. он был заместителем главного хирурга Красной армии Н.Н. Бурденко. В начале этого периода ему было присвоено звание генерал-лейтенанта медицинской службы. В годы войны, в очень сложных, часто полевых госпиталях он смог организовать переливание крови, что существенно сократило смертность бойцов. Несмотря на высокую занятость в это непростое время, он находил силы на научную работу, смог опубликовать немало статей и неоднократно выступал с докладами по переливанию крови. В 1947 г. выпустил монографию «Переливание крови в период Великой Отечественной войны» [4].

В 1945 г. В.Н. Шамов вернулся в Ленинград в Военно-медицинскую академию в качестве опытного полевого хирурга, крупного организатора хирургической помощи по всей стране и был избран действительным членом Академии медицинских наук СССР [4]. В январе 1947 г. Владимир Николаевич стал директором Центрального института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и руководителем журнала «Вопросы нейрохирургии». Летом того же года В.Н. Шамов был назначен директором Ленинградского нейрохирургического института и главным нейрохирургом РСФСР, что послужило ему поводом отказаться от работы в Москве. В 1958 г. В.Н. Шамов покидает кафедру факультетской

хирургии им. С.П. Федорова, оставшись профессором-консультантом при начальнике Военно-медицинской академии. В 1961 г. он организует первую в стране лабораторию «Искусственная почка» и принимает руководство над вновь созданной Ленинградской лабораторией по заготовке и использованию фибринолизированной крови.

Научные интересы Владимира Николаевича Шамова не ограничивались вышеуказанными направлениями исследований, а были связаны с интенсивной и разнообразной хирургической деятельностью и учебным процессом возглавляемых им кафедр. Он серьезно интересовался абдоминальной хирургией, активно изучал проблему перитонита. Результатом его научно-практической деятельности стала лекция «Острый и диффузный перитонит и их лечение» на съезде хирургов Украины (1937). Он был одним из основателей эндокринной хирургии и проделал большую работу по систематизации диагностики и лечения опухолей надпочечников. В 1946 г. он первым в Советском Союзе успешно провел пневмонэктомию по поводу бронхоэктатической болезни. В.Н. Шамов считал важной научной проблемой изучение реакции организма на операционную травму, особенно при выполнении больших и сложных операций. В то же время он изучал применение оксида азота, фармакологических средств (препаратов типа кураре), различных антибиотиков и искусственной гипотермии. Он был прекрасным лектором, сочетая высокий интеллект с необходимой доступностью изложения материала в своих лекциях, наглядно формировал клиническое мышление у курсантов, студентов и слушателей на примере демонстрируемых пациентов.

На 80-м году жизни Владимир Николаевич обнаружил у себя признаки опухоли толстой кишки. В своей клинике ему была проведена операция, но в дальнейшем метастазы сыграли свою роль. 30 марта 1962 г. не стало известного хирурга. Он не дожил двух месяцев до присуждения ему совместно с С.С. Юдиным Ленинской премии за разработку методики заготовления и переливания человеку фибринолизированной крови [4].

Библиографический список

1. *Кнопов М.Ш., Тарануха В.К.* Выдающийся отечественный трансфузиолог и нейрохирург (к 130-летию со дня рождения академика В.Н. Шамова). Гематология и трансфузиология 2012; 57 (2): 34–36.

2. *Мирских М.Б.* Замечательный российский хирург (к 125-летию со дня рождения генерал-лейтенанта медицинской службы В.Н. Шамова). Военно-медицинский журнал 2007; 328 (11): 78–82.

3. *Майстренко Н.А.* Владимир Николаевчи Шамов (1882–1962). Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2012; 171 (6): 9–12.

4. *Нечай А.И.* Выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения. В.Н. Шамов. М.: Медицина 1977; 64.

References

1. *Knopov M.Sh., Taranukha V.K.* Outstanding Russian transfusiologist and neurosurgeon (to the 130th anniversary of Academician V.N. Shamov). *Hematology and Transfusiology* 2012; 57 (2): 34–36 (in Russian).

2. *Mirskikh M.B.* The Remarkable Russian Surgeon (to the 125th Anniversary of Lieutenant General of Medical Service V.N. Shamov). *Military-Medical Magazine* 2007; 328 (11): 78–82 (in Russian).

3. *Maistrenko N.A.* Vladimir Nikolayevci Shamov (1882–1962). *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2012; 171 (6): 9–12 (in Russian).

4. *Nechay A.I.* Prominent figures of national medicine and health care. V.N. Shamov. Moscow: Medicine 1977; 64 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 01.11.2022
Одобрена: 14.11.2022
Принята к публикации: 01.12.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Владимир Николаевич Шамов – ученый, хирург-новатор, трансфузиолог: к 140-летию со дня рождения (1882–1962) / Ю.А. Уточкин, А.А. Ярошенко, Н.Л. Полыгалова, Ю.А. Тютюных // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 6. – С. 133–139. DOI: 10.17816/pmj396133-139

Please cite this article in English as: Utochkin Yu.A., Yaroshenko A.A., Polygalova N.L., Tyutyunykh Yu.A. Vladimir Nikolaevich Shamov – scientist, innovative surgeon, transfusiologist: the 140th anniversary of his birth (1882–1962). *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 6, pp. 133-139. DOI: 10.17816/pmj396133-139

НЕКРОЛОГ

НЕКРОЛОГ

Профессор Михаил Фёдорович Заривчацкий
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

OBITUARY

Professor Mikhail Fedorovich Zarivchatsky
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

13 сентября 2022 г. на 79-м году жизни скоропостижно скончался заслуженный врач РФ, почетный член ассоциации хирургов-гепатологов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Михаил Федорович Заривчацкий.

М.Ф. Заривчацкий родился 20 ноября 1943 г. в селе Пащенки Решетиловского района Полтавской области. В 1967 г. окончил лечебный факультет Пермского государственного медицинского института (ныне Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера). Будучи студентом третьего курса, он проявил интерес к хирургии и научной работе. В течение четырех лет он занимался в студенческом научном кружке при кафедре общей хирургии. Основной темой его студенческих научных исследований были вопросы остановки капиллярного и паренхиматозного кровотечения. Результаты своих изысканий он представлял в виде докладов на конференциях медицинского института.

Трудовую деятельность Михаил Фёдорович начал врачом-хирургом в клинической МСЧ № 4 г. Перми, где под руководством профессора А.К. Тычинкиной молодой хирург продолжил исследовательскую работу. В 1971 г. М.Ф. Заривчацкий защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гемостатическая ценность порошка гомологичной кожи» и был избран на должность ассистента кафедры общей хирургии, в 1980 г. – доцентом кафедры общей хирургии педиатрического факультета. В этот период он проявил интерес к общественной работе, был избран председателем проф-

союзного бюро МСЧ № 4, входил в состав месткома.

В 1990 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Энтеральный способ поддержания и коррекции гомеостаза у хирургических больных». Его научными консультантами были академики АМН СССР, профессора А.Н. Филатов, Е.А. Вагнер и профессор Л.Г. Богомолова. В 1992 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

С 1985 г. и до последнего дня М.Ф. Заривчацкий возглавлял кафедру хирургических болезней медико-профилактического факультета, которая после нескольких реорганизаций в 2019 г. была преобразована в кафедру факультетской хирургии № 2.

Основными направлениями хирургической и научной деятельности профессора М.Ф. Заривчацкого были хирургия органов гепатопанкреатобилиарной зоны, эндокринная хирургия, острая хирургическая инфекция, герниология, клиническая трансфузиология и т.д.

Он принимал активное участие в разработке и внедрении новых методов лечения больных острой хирургической инфекцией и послеоперационными гнойными раневыми осложнениями, деструктивными формами острого холецистита и панкреонекроза с использованием медицинского озона, сорбентов нового поколения, иммунокорректоров, бактериофагов, антисептических гемостатических губок. Внедрение результатов научных разработок в клиническую практику позволило повысить эффективность лечения, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и снизить их временную нетрудоспособность.

В 1993 г. под руководством профессора М.Ф. Заривчацкого на базе КМСЧ № 1 г. Перми был создан Краевой центр хирургической гепатологии и эндокринной хирургии. М.Ф. Заривчацкий и врачи Краевого центра хирургической гепатологии прошли стажировку в Центре гепатобилиарной хирургии госпиталя Paul Brousse (Париж, Франция), возглавляемом профессором Г. Бисмутом. В самом Центре, возглавляемом профессором М.Ф. Заривчацким, впервые на Западном Урале стали выполнять резекции печени, расширенную гемигепатэктомию, а также оперативные вмешательства при поликистозной болезни печени, паразитарных поражениях органа, в том числе с использованием эндовидеохирургических технологий и мини-доступа. Внедрены в практику вмешательства под рентгенологическим и ультразвуковым контролем на желчном пузыре и желчных протоках, радиочастотная абляция злокачественных опухолей печени.

Накопленный опыт сотрудников Центра по использованию мини-инвазивных и эндоскопических технологий стал предпосылкой для организации циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «Эндоскопия». Под руководством профессора М.Ф. Заривчацкого получили путевку в жизнь несколько поколений врачей-эндоскопистов г. Перми, Пермского края, а также других регионов России.

Вместе со своими учениками он активно участвовал в научных исследованиях в сфере эндокринной хирургии. Основные работы этого направления были посвящены совершенствованию предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом, профилактике и лечению послеоперационного гипотиреоза, разработке различных аспектов диагностики и лечения синдрома диабетической стопы, первичного и вторичного гиперпаратиреоза, в том числе с применением мини-инвазивных технологий, обеспечению периоперационной безопасности операций на надпочечниках и щитовидной железы. В Центре впервые в регионе была выполнена лапароскопическая адреналэктомия.

Профессор М.Ф. Заривчацкий был признанным в России специалистом – трансфу-

зиологом. Его ранние работы в этом направлении нашли новое развитие в последующие годы на базе Центра эндокринной и гепатопанкреатобилиарной хирургии. Им разработан оригинальный способ коррекции кровопотери, предложены кровесберегающие технологии в резекционной хирургии печени и щитовидной железы. На базе кафедры были организованы курсы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Трансфузиология».

М.Ф. Заривчацкий принимал активное участие в обсуждениях актуальных вопросов эндокринной и гепатопанкреатобилиарной хирургии на ежегодных съездах, конференциях, симпозиумах краевого, всероссийского и международного уровней. И сам он был организатором XVII Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Пермь, 2008) и XXI Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Пермь, 2014).

М.Ф. Заривчацкий – автор и соавтор более 500 научных работ, в том числе восьми монографий, 16 учебных пособий и руководств для врачей.

Научная и практическая деятельность профессора М.Ф. Заривчацкого была неотделима от постоянной педагогической работы. Большое внимание он уделял передаче своих теоретических знаний и практического опыта молодым врачам. Для отработки практических навыков у обучающихся на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Эндоскопия» Михаил Федорович инициировал оснащение Центра симуляционного обучения профильным оборудованием. Многие ученики профессора М.Ф. Заривчацкого сегодня являются доцентами кафедр университета, заведующими отделениями, главными врачами стационаров.

Много лет профессор М.Ф. Заривчацкий занимал руководящие должности в медицинском университете. Он работал заместителем декана лечебного факультета, деканом педиатрического факультета, проректором по учебной работе, начальником управления по образовательной деятельности. Возглавлял совет по защите кандидатских и докторских диссертаций.

Михаил Федорович много времени уделял воспитанию научных кадров. Под его руководством защищено 25 кандидатских диссертаций.

М.Ф. Заривчацкий являлся членом редакционного совета журналов «Анналы хирургической гепатологии», «Вестник хирургии имени И.И. Грекова», «Пермский медицинский журнал», «Трансфузиология». Он был избран почётным членом Международной ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ, членом правления Пермской ассоциации врачей хирургического профиля.

За свой вклад в научное и практическое здравоохранение М.Ф Заривчацкий награжден знаком «Отличнику здравоохранения» (1998), орденом Почёта (2007), В 1999 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации». В 2014 г. он был награждён Памятной медалью Института хирургии им. А.В. Вишневского и медалью «За заслуги в развитии гепатопанкреатобилиарной хирургии».

Светлая память о Михаиле Федоровиче Заривчацком навсегда останется в сердцах его учеников, сотрудников Пермского государственного медицинского университета, клинической медсанчасти № 1, ГКБ им. М.А. Тверье и всего медицинского сообщества г. Перми.

Сотрудники кафедры факультетской хирургии № 2

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2022. Т. XXXIX. № 6

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 27.12.2022. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 15,0. Тираж 499 экз. Заказ № 219/2022.
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.