



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**2' 2023
ТОМ 40**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 40

2'2023

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 –

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

Заместитель главного редактора –

Н. Б. Асташина, профессор

Ответственный секретарь –

И. А. БУЛАТОВА, профессор

Г. П. Вдовина, профессор

Н. В. Исаева, профессор

М. М. Падруль, профессор

А. В. Туев, профессор

В. А. Черешнев, академик РАН и РАМН

В. А. Черкасов, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)

Л.А. Балыкова, член-корреспондент РАН (Республика Мордовия)

К. А. Бердюгин, доктор медицинских наук (Екатеринбург)

И.В. Бухтияров, член-корреспондент РАН (Москва)

А. Бьянки, профессор (Неаполь, Италия)

Т.В. Вавилова, профессор (Санкт-Петербург)

А. Вайманн, приват-доцент (Эссен, Германия)

К. Вокль, профессор (Бонн, Германия)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э. С. Горовиц, профессор (Пермь)

Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)

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

С. А. Дворянский, профессор (Киров)

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

С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н. В. Зайцева, академик РАМН (Пермь)

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 40

2'2023

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 –

O. V. Khlynova, Professor,

Corresponding Member of RAS

Deputy Editor-in-Chief –

N. B. Astashina, Professor

Executive Secretary –

I. A. Bulatova, Professor

G.P. Vdovina, Professor

N.V. Isaeva, Professor

M.M. Padrul, Professor

A.V. Tuev, Professor

V.A. Chereshev, Academician of RAS and RAMS

V.A. Cherkasov, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.B. Astashina, Professor (Perm)

L.A. Balykova, Corresponding Member of RAS
(Republic of Mordovia)

K.A. Berdyugin, MD, PhD (Yekaterinburg)

I.V. Bukhtiyarov, Corresponding Member of RAS (Moscow)

A. Bianchi, Professor (Naples, Italy)

T.V. Vavilova, Professor (Saint-Petersburg)

A. Weymann, Associate Professor (Essen, Germany)

C. Vokuhl, Professor (Bonn, Germany)

O.S. Gileva, Professor (Perm)

A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)

E.S. Gorovits, Professor (Perm)

D.A. Granov, Corresponding Member of RAS
(Saint-Petersburg)

F.D' Ajello, Professor (Naples, Italy)

S.A. Dvoryansky, Professor (Kirov)

K. Zhigalov, MD, PhD (Essen, Germany)

S.E. Zholudev, Professor (Yekaterinburg)

N.V. Zaitseva, Academician of RAMS (Perm)

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

- Т.А. Танаева, Л.А. Иванов*
АНАЛИЗ СВЯЗИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА
И СТЕАТОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- В.Е. Моисеенко, С.А. Попов, А.В. Павловский,
Е.С. Удовиченко, Д.А. Гранов*
АНАЛИЗ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ
ВИТАМИНА D В ПЛАЗМЕ КРОВИ И РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА
- Л.А. Посохова, Е.А. Росюк, А.А. Штанова*
ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ ПАР, ЗАТРОНУТЫХ ПРОБЛЕМОЙ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ, В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
- Л.П. Черенова, К.Ю. Закаев, А.В. Мацуй, В.К. Черенова*
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИШЕЧНЫХ
МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ
- Т.П. Демичева, Е.Н. Смирнова*
САМООЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ
С ОСЛОЖНЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА –
ОДНА ИЗ СОСТАВЛЯЮЩИХ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Н.М. Запорожан, Ф.З. Сапегина, И.А. Карасов*
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР РАЗВИТИЯ НЕПРЯМЫХ
МЕТОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА
- А.В. Чижова, Я.А. Мангилева, Е.В. Кудрявцева*
СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ЭНДОМЕТРИОЗ:
ЧТО НОВОГО? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

- С.С. Байрамова, О.В. Цыганкова, К.Ю. Николаев*
АССОЦИИРОВАННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОГО
ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ТЕСТА НА
ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ПОКАЗАТЕЛЕЙ САТУРАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
- М.В. Репин, В.Ю. Микрюков*
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ
ЖЕЛЧЕОТТОКА МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОЙ
ГЕПАТОБИЛИСЦИНТИГРАФИИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- М.М. Падруль, Н.В. Статных, Е.Г. Кобаидзе, В.Ю. Галанова*
ЗНАЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ОСМОТРОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА
ЯИЧНИКОВ

ORIGINAL STUDIES

- 5 *T.A. Tanaeva, L.A. Ivanov*
CORRELATION BETWEEN TYPE 2
DIABETES MELLITUS AND PANCREATIC STEATOSIS
- 11 *V.E. Moiseenko, S.A. Popov, A.V. Pavlovsky,
E.S. Udovichenko, D.A. Granov*
ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D
METABOLITE CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA
AND PANCREATIC CANCER. EXPERIENCE OF ONE CENTER
- 22 *L.A. Posokhova, E.A. Rosyuk, A.A. Shtanova*
EXPERIENCE OF FOLLOWING UP COUPLES AFFECTED
BY HIV AND PLANNING PREGNANCY WITH USE
OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES
IN SVERDLOVSK REGION
- 29 *L.P. Cherenova, K.Yu. Zakaev, A.V. Matsui, V.K. Cherenova*
CLINICAL CHARACTERISTICS OF INTESTINAL
MIXED INFECTIONS
- 39 *T.P. Demicheva, E.N. Smirnova*
SELF-ASSESSMENT OF HEALTH STATUS IN PATIENTS
WITH COMPLICATED TYPE 2 DIABETES MELLITUS
IS ONE OF QUALITY OF LIFE COMPONENTS

LITERATURE REVIEW

- 46 *N.M. Zaporozhan, F.Z. Sapegina, I.A. Karasov*
HISTORICAL REVIEW OF DEVELOPMENT OF INDIRECT
METHODS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION
- 56 *A.V. Chizhova, Ya.A. Mangileva, E.V. Kudryavtseva*
COMPLEMENT SYSTEM AND ENDOMETRIOSIS:
WHAT'S NEW? LITERATURE REVIEW

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

- 65 *S.S. Bairamova, O.V. Tsygankova, K.Yu. Nikolaev*
ASSOCIATIONS BETWEEN INDICATORS OF NEW
SEMI-QUANTITATIVE EXPRESS-TEST FOR
PROCALCITONIN AND INDICATORS OF SATURATION
IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
- 78 *M.V. Repin, V.Yu. Mikryukov*
QUANTITATIVE ASSESSMENT OF BILE OUTFLOW
DISTURBANCES BY DYNAMIC
HEPATOBILISCIPTIGRAPHY

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

- 83 *M.M. Padrul, N.V. Statnykh, E.G. Kobaidze, V.Yu. Galanova*
IMPORTANCE OF REGULAR PREVENTIVE EXAMINATIONS
IN EARLY DIAGNOSTICS OF OVARIAN CANCER

*А.А. Русских, Н.В. Лукьяненко,
Н.Я. Лукьяненко, А.А. Петрова*
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ
COVID-19 ПЕРСОНАЛОМ В РЕАНИМАЦИОННЫХ
ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

*Е.А. Кочергина, Р.Н. Трефилов,
И.Г. Шинкарик, Н.В. Минаева*
О ПРИМЕНЕНИИ «БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ»
В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

М.Ю. Коберник, В.Д. Елькин, Д.М. Денисова
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО
АМИЛОИДОЗА КОЖИ

А.М. Емельянова
СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО
ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОНЕЧНОСТИ
У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ
ДИНАМИКОЙ

*Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль, О.Ю. Севостьянова,
М.И. Магдалянова, А.В. Фазылова*
ОПЫТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

*М.В. Репин, Д.В. Трушников,
Д.А. Лобанов, Е.В. Давыдова*
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ ЭКТАЗИИ
АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА.
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*Ф.З. Мирсаева, Р.М. Гарайшин, Ш.Р. Кзыргалин,
Р.Р. Кутапова, Д.А. Костромина, Д.Р. Гарайшина,
Т.Р. Залеев*
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРА
ПРИРОДНОГО ВЕЩЕСТВА G-01 НА ПРИМЕРЕ САРКО-
МЫ M-1 БЕЗ НАЛИЧИЯ АДЬЮВАНТА

ЮБИЛЕИ

*Ю.А. Уточкин, К.И. Телегина,
Т.Ю. Милюткина, К.А. Чухланцева*
ИРИНА ПЕТРОВНА КОРЮКИНА – ВРАЧ, УЧИТЕЛЬ,
УЧЕНЫЙ, ТАЛАНТЛИВЫЙ ОРГАНИЗАТОР:
К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ (1953–2020)

92 *A.A. Russkikh, N.V. Lukyanenko,
N.Ya. Lukyanenko, A.A. Petrova*
ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR COVID-19
SPREADING BY PERSONNEL OF RESUSCITATION UNITS
OF A MULTIFIELD HOSPITAL

100 *E.A. Kochergina, R.N. Trefilov,
I.G. Shinkarik, N.V. Minaeva*
ON APPLYING “ECONOMICAL TECHNOLOGIES”
IN CHILDREN'S POLYCLINIC

CLINICAL CASE

108 *M.Yu. Kobernik, V.D. Elkin, D.M. Denisova*
A CLINICAL CASE OF FAMILIAL CUTANEOUS
AMYLOIDOSIS

118 *A.M. Emelyanova*
A COMPLEX CLINICAL CASE OF SEVERE TRAUMATIC
LIMB INJURY IN A YOUNG PATIENT WITH POSITIVE
DYNAMICS

123 *T.A. Oboskalova, M.V. Koval, O.Yu. Sevostyanova,
M.I. Magdalyanova, A.V. Fazylova*
EXPERIENCE OF PERSONALIZED MANAGEMENT
OF PATIENTS WITH BREAST CANCER ASSOCIATED
WITH PREGNANCY

131 *M.V. Repin, D.V. Trushnikov,
D.A. Lobanov, E.V. Davydova*
SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC ANTRAL
VASCULAR ECTASIA. CLINICAL CASE

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

138 *F.Z. Mirsaeva, R.M. Garaishin, Sh.R. Kzyrgalin,
R.R. Kitapova, D.A. Kostromina, D.R. Garaishina,
T.R. Zaleev*
ANTITUMOR ACTIVITY OF SOLUTION OF NATURAL
SUBSTANCE G -01 AT THE EXAMPLE OF SARCOMA M-1
WITHOUT ADJUVANT AVAILABLE

ANNIVERSARIES

144 *Yu.A. Utchkin, K.I. Telegina,
T.Yu. Milyutina, K.A. Chukhlantseva*
IRINA PETROVNA KORYUKINA – A PHYSICIAN,
TEACHER, SCIENTIST, TALENTED ORGANIZER:
TO THE 70-th ANNIVERSARY OF HER BIRTH (1953–2020)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.379-088.64-06: 616.37-003.826-06

DOI: 10.17816/pmj4025-10

АНАЛИЗ СВЯЗИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И СТЕАТОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.А. Танаева, Л.А. Иванов*

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

CORRELATION BETWEEN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PANCREATIC STEATOSIS

T.A. Tanaeva, L.A. Ivanov*

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Исследовать особенности внутрисекреторной функции при неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в стадии ремиссии.

Материалы и методы. Обследовано 62 пациента с хроническим панкреатитом вне обострения, которые поступили в отделение дневного стационара ГКБ № 9 г. Ижевска. Анализировались данные лабораторных и инструментальных методов исследования, особенности эндокринной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом, сопровождающимся жировым перерождением органа.

Результаты. Стеатоз поджелудочной железы выявлен в 80,8 % случаев у пациентов с хроническим панкреатитом в стадии ремиссии с метаболически осложненным ожирением. Нарушение внутрисекреторной функции диагностировано в 19,3 % случаев. При наличии инсулинорезистентности у 6 (16,7 %) обследованных был впервые выявлен СД 2-го типа. При высоких значениях инсулина у 4 (6,5 %) пациентов показатели тощакового сахара не изменялись.

Выводы. Всем пациентам с повышенной инсулинорезистентностью и метаболически осложненным ожирением необходимо проводить комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное ис-

© Танаева Т.А., Иванов Л.А., 2023

тел. +7 982115 66 63

e-mail: Shklyueva2011@ya.ru

[Танаева Т.А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП; Иванов Л.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП].

© Tanaeva T.A., Ivanov L.A., 2023

tel. +7 982115 66 63

e-mail: Shklyueva2011@ya.ru

[Tanaeva T.A. (*contact person) – postgraduate student, Department of General Medical Practice and Internal Diseases with Course of Emergency of the Advanced Training Faculty and Occupational Training; Ivanov L.A. – MD, PhD, Professor, Department of General Medical Practice and Internal Diseases with Course of Emergency of the Advanced Training Faculty and Occupational Training].

следование с целью раннего выявления неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы. При установлении признаков жирового перерождения поджелудочной железы необходимы диспансерное наблюдение, профилактические и лечебные мероприятия с целью предотвращения развития сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова. Стеатоз поджелудочной железы, хронический панкреатит, ожирение, инсулинорезистентность.

Objective. To study the features of endocrine function in non-alcoholic fatty disease of the pancreas in patients with chronic pancreatitis in remission.

Materials and methods. There were examined 62 patients with chronic pancreatitis without exacerbation, who were admitted to the day hospital department of the City Clinical Hospital № 9 (Izhevsk). The data of laboratory and instrumental research methods, the features of the pancreatic endocrine function in patients with chronic pancreatitis, accompanied by fatty degeneration of the organ were analyzed.

Results. Pancreatic steatosis was detected in 80.8 % of cases in patients with chronic pancreatitis in remission with metabolically complicated obesity. Violation of endocrine function was diagnosed in 19.3 % of cases. In the presence of insulin resistance, 6 (16.7 %) of the examined patients were diagnosed type 2 diabetes for the first time. At high insulin levels, 4 (6.5 %) patients had no changes in the indicators of fasting sugar.

Conclusions. All patients with increased insulin resistance and metabolically complicated obesity require a comprehensive clinical and laboratory-instrumental study for the early detection of non-alcoholic fatty pancreatic disease. When establishing the signs of fatty degeneration of the pancreas, dispensary observation as well as prophylactic and therapeutic measures are necessary to prevent the development of type 2 diabetes mellitus.

Keyword. Pancreatic steatosis, chronic pancreatitis, obesity, insulin resistance.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стеатоз поджелудочной железы (ПЖ) считают одной из основных причин увеличения числа больных сахарным диабетом [1]. Эндокринная часть органа представлена островками Лангерганса, наибольшее количество которых расположены в хвостовой части железы. Большую часть клеток островков составляют β -клетки. Секреторные β -гранулы клеток состоят из гормона инсулина, синтезирующегося в этих клетках. Одним из наиболее ярких эффектов инсулина является его гипогликемическое действие, так как он способствует усвоению глюкозы крови клетками тканей. Поэтому при недостатке инсулина количество глюкозы в тканях снижается, а содержание ее в крови резко возрастает, что приводит к сахарному диабету [2].

Недостаточно изучена роль стеатоза ПЖ в развитии СД 2-го типа, что делает вопрос изучения эндокринной функции органа особенно актуальным.

Цель исследования – изучить особенности внутрисекреторной функции при неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом в стадии ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи проведено обследование 62 больных хроническим панкреатитом вне обострения. Все пациенты находились на стационарном лечении в условиях дневного стационара. Отбор пациентов и их комплексное обследование проводилось на базе БУЗ УР ГКБ № 9 МЗ УР г. Ижевска. В выборку вошли только те пациенты, которым был выставлен диагноз стеатоз поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Для изучения эндокринной функции ПЖ оценивали уровень инсулина и кортизола, уровень глюкозы в крови. Показатели угле-

водного обмена у данных пациентов определяли однократно утром натощак при условии, что последний прием пищи накануне не позднее 21.00 ч. У всех пациентов выполнялся сбор анамнеза, исследование антропометрических параметров (вес, рост, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ)), измерялся уровень АД. Для изучения экзокринной функции проводились биохимические исследования (амилаза, липаза, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС) крови), получены результаты копрограммы и панкреатической эластазы-1 в кале стандартными методами. С целью точной верификации жирового перерождения железы дополнительно к УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства дополнительно проводилась спиральная компьютерная томография (СКТ) и эластометрия методом сдвиговой волны (ЭСВ) органов брюшной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 62 пациентов с хроническим панкреатитом вне обострения было 10 мужчин (16,1 %) и 52 женщины (83,9 %), средний возраст обследованных составил $58,9 \pm 7,4$ г. Все пациенты имели повышенную массу тела. Средний индекс массы тела по Кетле составил $32,1 \pm 4,5$ кг/м². Все 62 пациента (100 %) имели абдоминальное ожирение. Окружность талии женщин и мужчин составляла 94 ± 7 и 128 ± 14 см соответственно. У 20 обследованных (32,3 %) установлена избыточная масса тела, у 28 (45,1 %) – ожирение I степени, у 10 (16,1 %) – ожирение II степени и 4 (6,5 %) страдали ожирением III степени. У всех 62 пациентов (100 %) был выставлен диагноз гипертонической болезни, ишемической болезни сердца – у 36 (58 %), распространенного остеохондроза – у 22 (35,5 %), остеоартроза с поражением

крупных суставов – у 26 (41,9 %). Также имелись сопутствующие заболевания органов пищеварения: стеатоз печени – у 46 (74,2 %), хронический гастрит – у 12 (19,4 %), желчнокаменная болезнь – у 8 (12,9 %), холецистэктомия – у 6 (9,7 %) и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 4 (6,5 %) больных.

В биохимическом анализе крови уровень амилазы $52,1 \pm 3,68$ ед/л, липазы $25,9 \pm 2,58$ ед/л, глюкозы $6,06 \pm 0,1$ ммоль/л, ТГ $1,5 \pm 0,09$ ммоль/л, ЛПВП $1,28 \pm 0,06$ ммоль/л, ЛПНП $4,08 \pm 0,25$ ммоль/л, ОХС $6,1 \pm 0,26$ ммоль/л. Изучение уровня гастроинтестинальных гормонов показал, что средний уровень кортизола составил $403,3 \pm 23,3$ nmol/L, инсулина – $15,62 \pm 2,05$ мкМЕ/мл. Выявлено повышение уровня ТГ у 26 человек (41,9 %), у 44 пациентов (71 %) повышение ЛПНП, у 24 обследованных (38,7 %) обнаружено снижение ЛПВП, у 50 человек (80,6 %) – повышение ОХС. Отмечено снижение уровня липазы у 6 обследованных (9,7 %) и повышение уровня амилазы – у 4 (6,5 %). Показатели кортизола у 62 (100 %) пациентов без отклонений от уровня здоровых лиц. До конца не ясно, почему при изменениях секреции инсулина никак не реагирует контринсулярный гормон кортизол.

При изучении эндокринной функции ПЖ у пациентов с хроническим панкреатитом вне обострения при жировом перерождении уровень инсулина у 50 человек (80,7 %) был в пределах нормативных значений (норма 3,3–28,3 мкМЕ/мл), превышал верхнюю границу нормы – у 10 (16,1 %), а снижен – у 2 (3,2 %) (рис. 1). В анамнезе у пациентов исследуемой группы сахарный диабет не был установлен. Уровень гликемии натощак в исследуемой группе был в пределах референтных значений у 34 (54,8 %) пациентов (норма $> 6,1$ ммоль/л в венозной крови). Повышение глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л выявлено у 28 человек (45,2 %), у 22 (35,5 %)

зафиксировано нарушение гликемии натощак (уровень глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л, но $\leq 7,0$ ммоль/л), у 6 (9,7 %) – уровень глюкозы $> 7,0$ ммоль/л. Золотым стандартом выявления нарушения углеводного обмена служит глюкозотолерантный тест, поэтому он был рекомендован всем пациентам с повышенным уровнем глюкозы. Также рекомендовано определение уровня HbA1c.

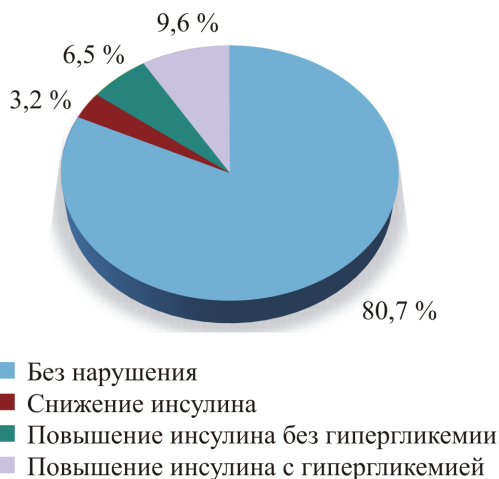


Рис. 1. Нарушение внутрисекреторной функции

С целью выявления выраженности инсулинорезистентности у больных определяли индекс НОМА-IR, который вычисляли по формуле: [инсулин натощак (мкЕД/мл) • глюкоза натощак (ммоль/л)]/22,5. Нормальным считается показатель менее 2,5 [3].

Нашими исследованиями при наличии инсулинорезистентности у 6 (16,7 %) обследованных был впервые выявлен СД 2-го типа. В целом повышенная инсулинорезистентность определена у 36 (58 %) пациентов. У 26 (42 %) индекс НОМА-IR составил менее 2,5, то есть без нарушений. Следует указать, что при стеатозе ПЖ в результате жирового перерождения нормальной ткани нарастание метаболических нарушений приводит к росту инсулинорезистентности. Ранее было установлено, что гиперинсулинемия до определенного момента может

поддерживать нормогликемию [4]. Результаты наших исследований показали, что при высоких значениях инсулина у 4 (6,5 %) пациентов показатели тощачового сахара не изменялись. Экзогенные углеводы, жиры откладываются жировой тканью в результате блокировки инсулиновых рецепторов гиперинсулинемией. Липолитические процессы замедляются, прогрессирует ожирение. Постоянная гиперинсулинемия приводит к истощению β -клеток ПЖ, которая вызывает нарушение толерантности к глюкозе, далее развивается СД [1]. Данные нашего исследования подтверждают, что стеатоз поджелудочной железы диагностируется чаще до возникновения СД 2-го типа [5]. Также необходимо обратить внимание, что у всех 6 (100 %) пациентов с СД 2-го типа выявлен как жировой гепатоз печени, так и стеатоз ПЖ, что соответствует данным зарубежных и отечественных исследований по распространенности стеатоза среди больных СД 2-го типа [6].

Таким образом, при установлении неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы необходимо диспансерное наблюдение и контроль терапевта, эндокринолога и гастроэнтеролога над всеми пациентами с повышенной инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и метаболическими нарушениями с целью предотвращения развития СД 2-го типа.

Все 62 (100 %) пациента имели изменения на УЗИ органов брюшной полости: неравномерная повышенная эхогенность, которая сочеталась с уменьшением внутренней зернистости и смазанностью контуров, что обусловлено жировым перерождением ПЖ. Дополнительно проведенный СКТ органов брюшной полости выявил признаки стеатоза лишь у 42 (80,8 %) пациентов из 52 обследованных, а именно дольчатое строение железы с жировыми прослойками, неоднородно низкую плотность

паренхимы со снижением коэффициентов ослабления в единицах Хаунсфилда (НУ) (таблица).

Средние показатели размера и плотности паренхимы поджелудочной железы при стеатозе

Анатомический отдел	Средние размеры, мм	Плотность паренхимы, НУ
Головка	$28,38 \pm 0,7$	$6,33 \pm 4,0$
Тело	$21,3 \pm 0,6$	$13,5 \pm 3,8$
Хвост	$18,8 \pm 0,6$	$17,47 \pm 3,4$

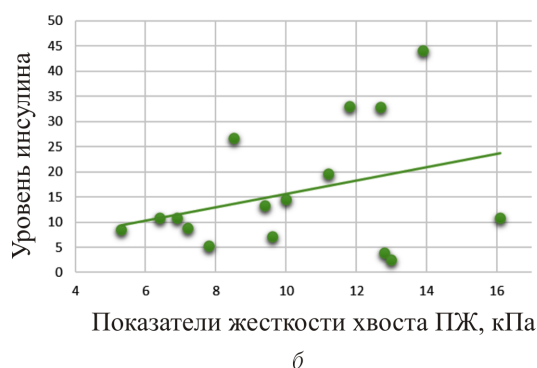
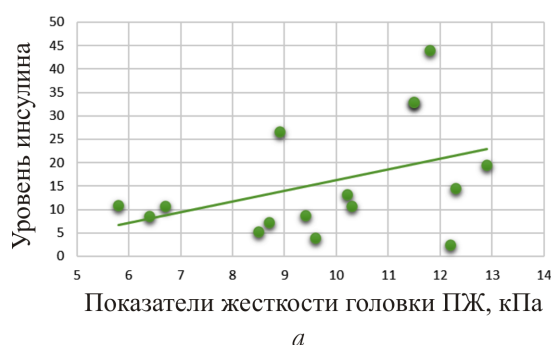


Рис. 2. Повышение жесткости: а – головки ПЖ приводит к повышению уровня инсулина крови; б – хвоста ПЖ приводит к увеличению уровня инсулина крови

Плотность ПЖ у 10 (19,2 %) человек составила более 30 единиц НУ, что исключает наличие стеатоза. В основном, а это 26 (50 %) пациентов, диагностирован полный стеатоз (головки, тела и хвоста), у 8 (15,4 %) обследованных выявлен стеатоз головки и тела, у 8 (15,4 %) человек определялся лишь

стеатоз головки. Во всех отделах ПЖ денситометрические показатели были значительно ниже нормальных ($p < 0,05$).

Эластометрия методом сдвиговой волны была проведена 34 (58,6 %) пациентам. Умеренные фиброзно-стеатозные изменения были диагностированы у 24 (70,6 %) обследованных, у 6 (17,6 %) выявлены диффузные изменения по типу стеатоза, у 4 (11,8 %) определялись начальные фиброзно-стеатозные изменения. Проведено изучение корреляционной зависимости между инсулином и показателями жесткости, полученными при ЭСВ на уровне головки, тела и хвоста. Корреляционный анализ показал, что при повышении жесткости головки и хвоста ПЖ возрастал уровень инсулина крови. Между данными показателями выявлена умеренная положительная корреляционная связь ($r = 0,41$ и $r = 0,33$ соответственно) (рис. 2).

Таким образом, эндокринные нарушения функции ПЖ связаны с вовлечением в патологический процесс эндокринной зоны. Чем более выражены стеатозно-фиброзные изменения на уровне головки и хвоста органа, тем больше уровень инсулина в крови.

Выводы

1. У больных хроническим панкреатитом в стадии ремиссии с метаболически осложненным ожирением стеатоз ПЖ выявлен в 80,8 % случаев. Нарушение внутрисекреторной функции диагностировано в 19,3 % случаев.

2. При наличии инсулинорезистентности у 6 (16,7 %) обследованных был впервые выявлен СД 2-го типа.

3. Метаболические изменения в виде абдоминального ожирения и атерогенной дислипидемии вызывают нарушение эндокринной функции поджелудочной железы.

4. При стеатозе ПЖ в результате жирового перерождения нормальной ткани нарастание метаболических нарушений приводит к росту инсулинорезистентности.

5. При установлении неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы необходимо диспансерное наблюдение и контроль терапевта, эндокринолога и гастроэнтеролога за всеми пациентами с повышенной инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и метаболическими нарушениями с целью предотвращения развития СД 2-го типа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Звенигородская Л.А., Хачатурян Н.Э. Функциональные и клиничко-морфологические изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме. *Consilium Medicum* 2016; 18 (8): 51–58.

2. Афанасьев Ю.И., Кузнецов С.Л., Юрина Н.А. Гистология, цитология и эмбриология. М.: Медицина 2004; 768.

3. Максимов В.А., Далидович К.К., Федорук А.М., Морозкина Т.С., Куликов А.Г. Болезни цивилизации: системные метаболические поражения. М.: Издательство «АдамантЪ» 2020; 672.

4. Губергриц Н.Б., Христич, Бондаренко О.А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: ОО «Лебедь» 2013; 236.

5. Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Ефимов О.И. Ожирение: взгляд гастроэнтеролога и варианты медикаментозного лечения. Альманах клинической медицины. 2015; 1: 24–29.

6. Smith M.M., MGeen E.J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 18: 169–177.

REFERENCES

1. Zvenigorodskaya L.A., Khachaturian N.E. Functional and clinical and morphological changes in the pancreas in metabolic syndrome. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (8): 51–58 (in Russian).

2. Afanasiev Yu.I., Kuznetsov S.L., Yurina N.A. Hystology, cytology and embryology. Moscow.: Medicine, 2004; 768 (in Russian).

3. Maksimov V.A., Dalidovich K.K., Fedoruk A.M., Morozkina T.S., Kulikov A.G. Dideases of civilization: systemic metabolic lesions. M.: Adamant Publishing House 2020; 672 (in Russian).

4. Gubergrits N.B., Khrstich, Bondarenko O.A. Non-alcoholic fatty pancreatic disease. Doneck: OO «Lebed» 2013; 236 (in Russian).

5. Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Efimov O.I. Obesity: a view of a gastroenterologist and options for drug treatment. *Almanac of Clinical Medicine* 2015; 1: 24–29.

6. Smith M.M., MGeen E.J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 18: 169–177.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 08.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 27.03.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Танаева, Т.А. Анализ связи сахарного диабета 2-го типа и стеатоза поджелудочной железы / Т.А. Танаева, Л.А. Иванов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 5–10. DOI: 10.17816/pmj4025-10

Please cite this article in English as: Tanaeva T.A., Ivanov L.A. Correlation between type 2 diabetes mellitus and pancreatic steatosis *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 5-10. DOI: 10.17816/pmj4025-10

Научная статья

УДК 616-006.04

DOI: 10.17816/pmj40211-21

АНАЛИЗ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D В ПЛАЗМЕ КРОВИ И РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

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

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

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

ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D METABOLITE CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA AND PANCREATIC CANCER. EXPERIENCE OF ONE CENTER

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

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

²Academician I.P. Pavlov First St-Petersburg Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать уровни дегидрохолекальциферола у пациентов с различными формами злокачественных новообразований поджелудочной железы и хроническим панкреатитом. Раннее выявление злокачественных новообразований имеет важное практическое значение для улучшения результатов лечения.

© Моисеенко В.Е., Попов С.А., Павловский А.В., Удовиченко Е.С., Гранов Д.А., 2023

тел. +7 981 825 23 16

e-mail: prosko111girl@gmail.com

[Моисеенко В.Е. – кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2, доцент кафедры радиологии и хирургических технологий факультета последипломного образования; Попов С.А. – кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог, заведующий отделением хирургии № 2; Павловский А.В. – доктор медицинских наук, врач-хирург, онколог отделения хирургии № 2; Удовиченко Е.С. (*контактное лицо) – клинический ординатор отделения хирургии № 2; Гранов Д.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий факультета последипломного образования].

© Moiseenko V.E., Popov S.A., Pavlovsky A.V., Udovichenko E.S., Granov D.A., 2023

tel. +7 981 825 23 16

e-mail: prosko111girl@gmail.com

[Moiseenko V.E. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist of the Surgery Unit № 2, Associate Professor of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the Faculty of Postgraduate Education; Popov S.A. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist, Head of the Surgery Unit № 2; Pavlovsky A.V. – MD, PhD, surgeon, oncologist of the Surgery Unit № 2; Udovichenko E.S. (*contact person) – clinical resident of the Surgery Unit № 2; Granov D.A. – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Chief Scientist, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the Faculty of Postgraduate Education].

Материалы и методы. В когортное исследование включены данные 160 пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБУ РНЦРХТ им акад. А.М. Гранова в период с 2018 по 2022 г. В основную группу включены 89 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом рака поджелудочной железы без метастазов. В группу контроля включен 71 пациент с установленным диагнозом хронического панкреатита. Контроль концентрации витамина D выполняли до начала лечения.

Результаты. Размер опухолевого узла при локализации патологического процесса в головке поджелудочной железы варьировался от 2,1 до 6,3 см. В подгруппе больных с опухолевым поражением головки поджелудочной железы декомпрессия желчных протоков в связи с механической желтухой была выполнена у 43 (82,6 %) человек. При сравнительной оценке показателей концентрации 25(OH)D у 36 (69,2 %) человек основной группы установлены различные степени снижения концентрации витамина D в плазме крови. Наиболее часто выраженный дефицит витамина D диагностирован у пациентов с локализацией опухоли в головке поджелудочной железы (8 (15,9 %) больных). Из 37 пациентов с расположением опухолевого узла в теле/хвосте у 25 (67,5 %) определены нормальные значения уровня витамина D в плазме крови, а у 12 (13,4 %) – выявлены различные степени снижения концентрации витамина D. У 2 (16,6 %) больных диагностирован выраженный дефицит витамина D, у 7 (58,3 %) – дефицит витамина D, еще у 3 (25 %) – недостаточность. В контрольной группе исследования у 12 (16,9 %) пациентов определено снижение уровня витамина D. Выраженный дефицит витамина D диагностирован у 3 (4,2 %), дефицит витамина D – у 4 (5,6 %), а недостаточность витамина D – у 7 (9,8 %), нормальные значения данного показателя зарегистрированы у 57 (80,2 %) человек.

Выводы. Учитывая полученные нами данные о достоверной связи дефицита и недостаточности витамина D и раком головки поджелудочной железы, а также данные литературы, можно сделать предположение о перспективе использования данного показателя в качестве маркера раннего выявления ЗНО ПЖ у пациентов групп риска.

Ключевые слова. Рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, раннее выявление, витамин D.

Introduction. An early detection of malignant neoplasms is of great practical importance for improvement of treatment results.

Objective. To analyze the levels of dehydrocholecalciferol in patients with different forms of malignant neoplasms of the pancreas and chronic pancreatitis.

Materials and methods. The cohort study enclosed the data from 160 patients, who were examined and treated in the Academician A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies for the period from 2018 to 2022. The main group included 89 patients with morphologically confirmed diagnosis of the pancreatic cancer without metastases. The control group included 71 patient with the confirmed diagnosis of chronic pancreatitis. Vitamin D concentration was controlled prior to treatment.

Results. The size of the tumor node with the location of pathological process in the head of the pancreas varied from 2.1 to 6.3 cm. In the subgroup of patients with tumor lesion of the head of the pancreas, decompression of biliary ducts due to mechanical jaundice was implemented in 43 (82.6 %) persons. When comparing the indicators of 25(OH)D concentration, in 36 (69.2 %) patients of the main group, different degrees of fall of vitamin D concentration in blood plasma were found. Most often a pronounced deficit of vitamin D was diagnosed in patients with the tumor localized in the head of the pancreas (8 (15.9 % patients). Out of 37 patients with localization of the tumor node in the body/tail, 25 (67.5 %) persons demonstrated normal values of blood plasma vitamin D and 12 (13.4 %) – different degrees of decrease in vitamin D concentration. A marked deficit of vitamin D was diagnosed in 2 (16.6 %) patients, deficit of vitamin D – in 7 (58.3 %), insufficiency – in 3 (25 %). In the control group, decrease in vitamin D level was determined in 12 (16.9 %) patients. An apparent deficit of vitamin D was diagnosed in 3 (4.2 %) patients, deficit of vitamin D – in 4 (5.6 %), and insufficiency of vitamin D – in 7 (9.8 %); normal values were registered in 57 (80.2 %) persons.

Conclusions. Taking into account the obtained data regarding a reliable association between the deficit and insufficiency of vitamin D and the cancer of the head of the pancreas as well as literature data, it is worthwhile to use this indicator as a marker of early detection of pancreatic cancer in risk group patients.

Keywords. Pancreatic cancer, chronic pancreatitis, early detection, vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международного фонда изучения рака, злокачественные новообразования поджелудочной железы (ЗНО ПЖ) занимают лидирующие позиции среди всех онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта по частоте поздней выявляемости и смертности. Более чем у 75 % пациентов на момент первичной диагностики заболевание представлено неоперабельной стадией. В 80 % случаев опухоль локализуется в головке поджелудочной железы. [1]. Витамин D известен как важное составляющее рациона человека и является предшественником метаболитов: эргокальциферола (витамин D₂) и холекальциферола (витамин D₃), которые регулируют широкий спектр физиологических процессов. Оба метаболита переносятся при помощи транспортных белков плазмы крови в печень, где под действием фермента 25-гидроксилазы они превращаются в активную форму – 25(OH)D. Биологически активная форма витамина D, холекальциферол или витамин D₃ 1,25(OH), синтезируется в почках. В отличие от других витаминов, витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина. Во-первых, он биологически не активен; во-вторых, не является кофактором ни одного из известных энзимов; в-третьих, может самостоятельно синтезироваться в организме человека, причем синтез его происходит из холестерина подобно всем стероидным гормонам. За счет двухэтапного метаболизма в организме он превращается в активную форму, при этом биологическое действие молекулы проявляется вдали от места своего непосредственного синтеза. Он оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами витамина D, располагающимися на мембране ядер в клетках-мишенях. В этом отношении активный метаболит ви-

тамина D ведет себя как настоящий гормон, в связи с чем и получил название D-гормона – термин, который признают не все ученые. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов в качестве показателя обеспеченности витамином D обычно используют уровень циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина, значения 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) свидетельствуют о недостаточной обеспеченности организма этим витамином. При адекватной обеспеченности организма концентрация находится в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), при выраженном дефиците концентрация снижается до уровня < 10 нмоль/мл [2]. Помимо роли данного вещества в метаболизме костной, нервной, соединительной ткани, исследования последних десятилетий показали, что активность витамина D может играть роль в патогенезе онкозаболеваний [3]. Первое наблюдение связи между дефицитом инсоляции и риском возникновения онкологических заболеваний у населения северных районов в США была опубликована F. Apperly в 1941 г. [4]. В последующем B. Tran et al. на основании ретроспективного анализа 711 пациентов, страдающих раком поджелудочной железы, установил, что дефицит инсоляции приводит к развитию данного заболевания в 30–40 % случаев [5]. В исследовании E. Giovannucci et al., включавшем в себя данные медицинской документации 4286 пациентов с установленным диагнозом неоплазии желудочно-кишечного тракта, в том числе ЗНО ПЖ, авторы констатировали, что снижение концентрации витамина D в плазме крови больных менее 25 нг/мл диагностировано в 17 % случаев неоплазий [6]. C. May et al., на основании данных медицинской документации 178 пациентов установили, что у 87 (49 %) пациентов с установленным диагно-

зом ЗНО ПЖ вне зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса наблюдался дефицит витамина D, а у 44 (25 %) – недостаточность [7]. Анализ литературных данных о связи недостаточности и дефицита витамина D в плазме крови и развития ЗНО ПЖ стал теоретической основой для попытки использования показателей концентрации данного витамина и его метаболитов в плазме крови в раннем выявлении этой патологии у лиц пожилого и старческого возраста, входящих в группы риска развития [8–10].

Цели исследования – проанализировать уровни дегидрохолекальциферола у пациентов с различными формами злокачественных новообразований поджелудочной железы и хроническим панкреатитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В когортное исследование включены данные 160 пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБУ РНЦРХТ им акад. А.М. Гранова в период с 2018 по 2022 г. В основную группу исследования включено 89 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО ПЖ. Учитывая морфофункциональные особенности органа, пациенты основной группы были разделены на следующие подгруппы: с расположением опухоли в головке поджелудочной железы ($n = 52$), с локализацией патологического процесса в теле и хвосте поджелудочной железы ($n = 37$). В контрольную группу взяты данные 71 пациента с установленным диагнозом хронического панкреатита. В основную группу исследования включены пациенты с неметастатической формой заболевания. Каждому пациенту групп исследования после ночного голодания трижды с перерывом в 7 дней выполняли анализ крови на концентрацию витами-

на 25(ОН)D. Лабораторную диагностику концентрации витамина D и его метаболитов проводили при помощи масс-спектрометрии на базе жидкостной хроматографии. С целью оценки распространенности опухоли в подгруппе больных с локализацией узла в головке поджелудочной железы проводили оценку размера патологического очага на основании данных инструментальных исследований (МСКТ). Для интерпретации результатов уровня витамина D плазмы крови использовали критерии Российской ассоциации эндокринологов и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. Статистическую обработку результатов проводили при помощи дисперсионного анализа, критерия Краскела – Уоллиса для независимых выборок и таблицы сопряженности. Для определения достоверности связи уровня витамина D в крови пациентов и возникновения ЗНО ПЖ использован точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группах исследования возраст больных варьировался от 51 до 79. Средний возраст составил $64,3 \pm 3,1$ г. ($p = 0,75$). В основной группе были 51 (57 %) мужчина, 38 (43 %) женщин. В группе контроля – 49 (69 %) мужчин, 22 (31 %) женщины. Размер опухолевого узла при локализации патологического процесса в головке поджелудочной железы по данным МСКТ варьировался от 2,1 до 6,3 см, в среднем $4,2 \pm 0,7$ см. В подгруппе больных с опухолевым поражением головки поджелудочной железы декомпрессия желчных протоков в связи с механической желтухой была выполнена 43 (82,6 %) пациентам. При сравнительной оценке показателей концентрации 25(ОН)D у 36 (69,2 %) человек основной группы установлены различные степени снижения концентрации витамина D в плазме крови. Выраженный

дефицит витамина D в группе пациентов с установленным диагнозом ЗНО головки поджелудочной железы диагностирован у 8 (15,1 %) больных, дефицит витамина D – у 11 (21,5 %), недостаточность – у 5 (9,6 %), нормальные значения витамина D – у 28 (53,8 %). Из 37 пациентов с установленным диагнозом ЗНО тела/хвоста поджелудочной железы: у 25 (67,5 %) определены нормальные значения уровня витамина D в плазме крови, у 2 (5,4 %) – диагностирован выраженный дефицит витамина D, дефицит и недостаточность – у 7 (18,9 %) и 3 (8,2 %) человек соответственно. В контрольной группе пациентов с установленным диагнозом хронического панкреатита выраженный дефицит витамина D установлен у 3 (4,4 %), дефицит – у 4 (5,6 %), а недостаточность – у 7 (9,8 %), нормальные уровни витамина D в плазме крови установлены у 57 (80,2 %) пациентов (рисунок).

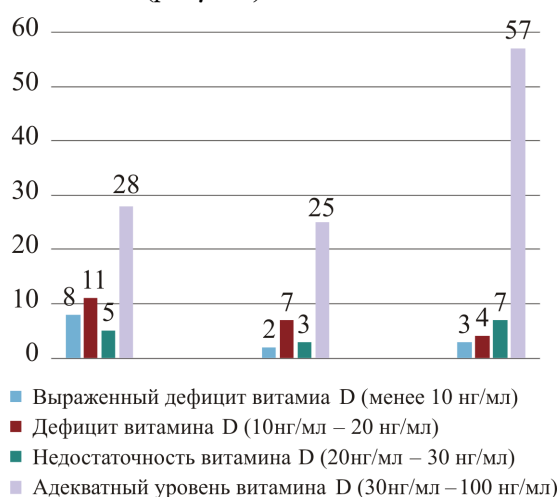


Рис. Распределение пациентов групп исследования в соответствии с уровнем витамина D в плазме крови

Уровень значимости соответствует значению $p = 0,003$, следовательно, есть различия распределений рангового признака «концентрация витамина D», таким образом, не все распределения данного показателя в

группах пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, ЗНО головки и ЗНО тела/хвоста поджелудочной железы, одинаковы. Точный критерий Фишера для определения связи между сниженной концентрацией витамина D в плазме крови пациентов и ЗНО ПЖ равен 0,006. Таким образом, выявленная связь между недостаточностью и дефицитом витамина D и раком головки поджелудочной железы достоверна.

Снижение концентрации витамина D лежит в основе многих патологических процессов в организме человека. Физиологические эффекты витамина D в организме человека во многом сопряжены с эпигенетическим механизмом действия его метаболитов, что позволило ряду исследователей отнести данный витамин к гормонам. В соответствии с этим, по мнению ряда исследователей и клиницистов, патологические состояния, связанные со снижением концентрации и активности витамина D и его метаболитов могут иметь негативные последствия для организма человека. По данным отечественных и иностранных авторов, к патологическим состояниям, ассоциированным с дефицитом витамина D, относятся не только патология костной, нервной, сердечно-сосудистой и иммунной системы, но и отдельные формы рака, в том числе ЗНО ПЖ [2; 3; 11]. По данным литературы, наиболее очевидна связь концентрации витамина D и канцерогенеза рака поджелудочной железы в когортах пациентов пожилого и старческого возраста. По данным крупного исследования M. Waterhouse et al., включавшем 8527 пациентов, страдающих ЗНО ПЖ и дефицитом витамина D, возраст больных в группах исследования находился в диапазоне от 60 до 79 лет, что соответствует категории пожилого и старческого возраста по классификации ВОЗ [12]. В нашем исследовании возраст пациентов варьировался от 51 до 79, а средний

возраст составил $64,3 \pm 3,1$ г. ($p = 0,75$), что вполне соответствует данным вышеуказанных авторов. Одним из факторов, способствующих широкому распространению соматической патологии, обусловленной дефицитом витамина D, является дефицит данного витамина в общей популяции населения северных регионов России [13; 14]. По данным крупного мониторингового исследования, проведенного в 2021 г., у проживающих в регионах, расположенных в широтах от 45° до 70° , недостаточность и дефицит витамина D зарегистрированы у 55,96 и 84,01 % испытуемых соответственно [15]. В нашем исследовании недостаточность и дефицит витамина D во всех группах исследования выявлены у 50 (31,2 %) человек, что в общем соответствует вышеуказанным литературным данным. Эпидемиологические исследования показали корреляцию между концентрацией витамина D в крови и риском развития рака поджелудочной железы. В исследовании B. Wolpin на основании анализа данных 1167 пациентов, проходивших лечение в медицинских учреждениях США, авторы установили факт, что при уровне витамина D в крови более 60 нг/мл риск развития ЗНО ПЖ значительно снижался во всех группах исследования [16]. Стоит отметить, что дефицит витамина D в общей популяции характерен и для пациентов с другими ЗНО [17–18]. В нашем исследовании выраженный дефицит витамина D достоверно чаще диагностировали в группе пациентов с локализацией опухоли в головке железы – у 8 (15,1 %) человек, в группе больных с локализацией опухоли в теле/хвосте поджелудочной железы – у 2 (5,4 %), и ни у одного больного в группе пациентов, страдающих хроническим панкреатитом (точный критерий Фишера 0,006). Полученные результаты, по нашему мнению, можно объяснить синдромом мальабсорбции и бременем

ЗНО ПЖ у пациентов основной группы. По данным Ng Kimmie et al. наличие ЗНО достоверно коррелирует со снижением концентрации витамина D в крови, что обусловлено общим влиянием опухоли на биохимические процессы организма [19]. В 1991 г. в своей работе S. Klapdor et al. отметили тенденцию к снижению концентрации витамина D в плазме крови у пациентов с ЗНО поджелудочной железы и хроническим панкреатитом. Однако в данном исследовании авторы проводили контроль лабораторных показателей у пациентов в группе ЗНО ПЖ после проведенного оперативного лечения, что, по мнению исследователей, влияло на конечные результаты [20]. При формировании основной группы исследования обязательным критерием включения было отсутствие в анамнезе хирургического вмешательства на поджелудочной железе до анализа концентрации витамина D. Данный критерий был установлен на основании работы T. Armstrong et al., которые установили, что после хирургических вмешательств на поджелудочной железе (панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, дистальная резекция) возникает экзокринная дисфункция органа, которая приводит к мальабсорбции, что сопровождается снижением концентрации витамина D ниже 16 нг/мл [21]. Таким образом, в нашем исследовании пациентам основной группы контроль концентрации витамина D в обеих группах проводили до оперативного лечения. При расположении опухоли в головке узла в головке поджелудочной железы происходит блок панкреатического протока, и секрет железы не поступает в просвет двенадцатиперстной кишки, что приводит к нарушению биохимических процессов ранней стадии пищеварения, мальабсорбции и, как следствие, нарушению всасывания нутриентов, в частности витамина D. При хроническом панкреатите

происходит фиброзирование стромы железы, что приводит к уменьшению выработки секрета органа, но транзит его в просвет двенадцатиперстной кишки не изменен, ввиду этого процессы всасывания нутриентов в ЖКТ замедлены, но не нарушены [22]. По данным нашего исследования, размер опухолевого узла при поражении головки органа варьировался от 2,1 до 6,3 см. Корреляционный анализ наших данных показал, что дефицит витамина D наблюдался в одинаковой степени как при «малых» (до 2,5 см), так при «больших» (более 2,5 см) размерах опухолевого узла. Протоковая аденокарцинома при расположении в головке железы, даже на ранних стадиях болезни и при небольших размерах патологического узла, вызывает обтурацию протока, нарушая пассаж сока, что неизбежно приводит к мальабсорбции нутриентов, в частности витамина D, сопровождающейся дефицитом его в плазме крови больных, в отличие от другой патологии железы, например, хронического панкреатита. Таким образом, контроль концентрации витамина D в плазме крови может потенциально выступать в качестве одного из маркеров опухолевого поражения головки поджелудочной железы на этапе до проявления клинически значимых симптомов болезни, таких как механическая желтуха. Безусловный интерес вызывает анализ данных о связи концентрации витамина D с прогнозом течения ЗНО различных локализаций, в том числе ЗНО желудочно-кишечного тракта. Хотя нормальные значения концентрации витамина D ассоциированы с лучшим прогнозом у больных раком толстой кишки и меньшей частотой рецидивов заболевания и смертности у больных меланомой, прогностическое значение концентрации уровня витамина D не было статистически значимым [23; 24]. В работе C. May et al., исследователи не обнаружили достоверно

значимой связи между дефицитом витамина D и прогнозом течения ЗНО ПЖ. Однако многофакторный анализ, проведенный исследователями, показал зависимость уровня витамина D в плазме крови пациентов с установленным диагнозом ЗНО ПЖ и прогнозом болезни. По мнению авторов, на результат исследования повлиял ретроспективный характер работы и небольшая выборка пациентов (178 человек), что диктует необходимость проведения дальнейших исследований [24]. В нашем исследовании оценка прогностического потенциала концентрации витамина D в плазме крови не проводилась, что в некоторой мере ограничивает клиническое применение результатов данного исследования, но в то же время дает предпосылки для продолжения поисков в этом направлении.

Выводы

1. Учитывая полученные нами данные о достоверной связи дефицита и недостаточности витамина D и раком головки поджелудочной железы, а также данные литературы, можно сделать предположение о перспективе использования данного показателя в качестве одного из маркеров раннего выявления ЗНО ПЖ у пациентов групп риска.

2. Имеется значительный научный потенциал использования контроля концентрации витамина D для диагностики ЗНО ПЖ на доклинической стадии развития болезни. Значимость данного показателя в раннем выявлении ЗНО ПЖ может повышаться при наличии сопутствующих факторов, таких как возраст, впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа, рост онкомаркера СА 19-9.

3. Дальнейшее изучение данной связи может создать теоретическую базу разработки специализированных программ, что позволит выявлять заболевание на ранних

стадиях и улучшит результаты проводимого лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures: Special section—Pancreatic cancer. Atlanta, GA 2013, available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>.
2. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии 2016; 62 (4): 60–61.
3. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Ковенко А.Е., Соловьева Л.А., Семенов К.Н., Шаройко В.В., Гранов Д.А. Витамин D и рак поджелудочной железы: влияние на онкогенез, перспективы использования в диагностике и лечении. Медицинский алфавит 2022; 1 (5): 29–37.
4. Apperly F.L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. Cancer Res. 1941; 1: 191–195.
5. Tran B., Whiteman D.C., Webb P.M., Fritschi L., Fawcett J., Risch H.A., Lucas R., Pandeya N., Schulte A., Neale R.E. Queensland Pancreatic Cancer Study Group. Association between ultraviolet radiation, skin sun sensitivity and risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol 2013; 37 (6): 886–92. DOI: 10.1016/j.canep.2013.08.013
6. Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S., Stampfer M.J., Willett W.C. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst 2006; 98 (7): 451–9. DOI: 10.1093/jnci/djj101
7. May Cho, Parvin F. Peddi, Kevin Ding, Ling Chen, Denise Thomas, Jian Wang, Albert C Lockhart, Benjamin Tan & Andrea Wang-Gillam. Vitamin D deficiency and prognostics among patients with pancreatic adenocarcinoma. Journal of Translational Medicine 2013; 11: 206.
8. Pubudu Bulathsinghala, Kostas N. Syrigos, and Mubammad W. Saif. Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer. J Nutr Metab 2010; 2010: 721365.
9. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer. Int J Epidemiol 1980; 9 (3): 227–231. DOI: 10.1093/ije/9.3.227
10. Easty D.J., Farr C.J., Hennessy B.T. New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; (12): 644298. DOI: 10.3389/fendo.2021.644298
11. Melek K.E., Hasan M., Seyda G., Mukremim U., Fatma Y.M., Hasan S. More sunlight exposure may improve the overall survival in patients with pancreas cancer. Journal of Oncological Sciences 2016; 2 (2–3): 73–76. DOI: 10.1016/j.jons.2016.08.002
12. Waterhouse M., Risch H.A., Bosetti C., Anderson K.E., Petersen G.M., Bamlet W.R., Cotterchio M., Cleary S.P., Ibiebele T.I., La Vecchia C., Skinner H.G., Strayer L., Bracci P.M., Maisonneuve P., Bueno-de-Mesquita H.B., Zaton Ski W., Lu L., Yu H., Janik-Konieczny K., Polesel J., Seraino D., Neale R.E. Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Ann Oncol 2015; 26 (8): 1776–1783. DOI: 10.1093/annonc/mdv236
13. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2008; 87 (4): 124–129.
14. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. Вопросы современной педиатрии 2013; 12: 20–25.

15. Сунлотова Л.А., Авдеева В.А., Пугарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. Проблемы эндокринологии 2021; 67 (2): 84–92.

16. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21 (1): 82–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836

17. Forrest K.Y., Stubldreber W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res 2011; 31: 48–54. 10.1016/j.nutres.2010.12.001.

18. Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. Ann Epidemiol 2009; 19: 84–88. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.12.002.

19. Kimmie Ng., Jeffrey A. Meyerhardt, Kana Wu, Diane Feskanich, Bruce W. Hollis, Edward L. Giovannucci Charles S. Fuchs. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients With Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 18.

20. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. Anticancer Res 1991; 32: 8–13.

21. Armstrong T., Strommer L., Ruiz-Jasbon F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies. Pancreatology 2007; 7: 37–44. DOI: 10.1159/000101876.

22. Thilo Hackert, Kerstin Schütte and Peter Malfertheiner The Pancreas: Causes for Malabsorption. Viszeralmedizin 2014; 30 (3): 190–197.

23. Wesa K., Cronin A., Segal N.H. Serum 25-hydroxy vitamin D (vit D) and survival in colorectal cancer (CRC): a retrospective

analysis (abstract 3615). J Clin Oncol. 2010; 28: 289–295

24. Newton-Bishop J.A., Beswick S., Rander-son-Moor J. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. J Clin Oncol. 2009; 27: 5439–44. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1135

REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures: Special section–Pancreatic cancer. Atlanta, GA 2013, available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>.

2. Pigarova E.A., Rozbinskaya L.YA., Belaya ZH.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslyh. Problemy endokrinologii 2016; 62 (4): 60–61 (in Russian).

3. Moiseenko V.E., Pavlovskij A.V., Popov S.A., Kovenko A.E., Solov'eva L.A., Semenov K.N., SHarojko V.V., Granov D.A. Vitamin D i rak podzheludochnoj zhelezy: vliyanie na onkogenezy, perspektivy ispol'zovaniya v diagnostike i lechenii. Medicinskij alfavit 2022; 1 (5): 29–37 (in Russian).

4. Apperly F.L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. Cancer Res. 1941; 1: 191–195.

5. Tran B., Whiteman D.C., Webb P.M., Fritschi L., Fawcett J., Risch H.A., Lucas R., Pandeya N., Schulte A., Neale R.E. Queensland Pancreatic Cancer Study Group. Association between ultraviolet radiation, skin sun sensitivity and risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol. 2013; 37 (6): 886–92. DOI: 10.1016/j.canep

6. Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S., Stampfer M.J., Willett W.C. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in

men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (7): 451–459. DOI: 10.1093/jnci/djj101

7. May Cho, Parvin F Peddi, Kevin Ding, Ling Chen, Denise Thomas, Jian Wang, Albert C Lockhart, Benjamin Tan & Andrea Wang-Gillam. Vitamin D deficiency and prognostics among patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Translational Medicine* 2013; 11: 206.

8. Pubudu Bulathsinghala, Kostas N. Syrigos, and Mubammad W. Saif. Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer. *J Nutr Metab.* 2010; 2010: 721365.

9. Garland C.F., Garland F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer. *Int J Epidemiol* 1980; 9 (3): 227–231. DOI: 10.1093/ije/9.3.227

10. Easty D.J., Farr C.J., Hennessy B.T. New Roles for Vitamin D Superagonists: From COVID to Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; (12): 644298. DOI: 10.3389/fendo.2021.644298

11. Melek K.E., Hasan M., Seyda G., Mukremim U., Fatma Y.M., Hasan S. More sunlight exposure may improve the overall survival in patients with pancreas cancer. *Journal of Oncological Sciences* 2016; 2 (2–3): 73–76. DOI: 10.1016/j.jons.2016.08.002

12. Waterhouse M., Risch H.A., Bosetti C., Anderson K.E., Petersen G.M., Bamlet W.R., Cotterchio M., Cleary S.P., Ibiebele T.I., La Vecchia C., Skinner H.G., Strayer L., Bracci P.M., Maisonneuve P., Bueno-de-Mesquita H.B., Zaton Ski W., Lu L., Yu H., Janik-Konieczny K., Polesel J., Serraïno D., Neale R.E. Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1776–1783. DOI: 10.1093/annonc/mdv236

13. Korovina N.A., Zabarova I.N., Dmitrieva YU.A. Sovremennye predstavleniya o fiziologicheskoy roli vitamina D u zdorovyh i bol'nyh detej. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2008; 87 (4): 124–129.

14. Zabarova I.N., Yablochkova S.V., Dmitrieva YU.A. Izvestnye i neizvestnye efekty vitamina D. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2013; 12: 20–25 (in Russian).

15. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.YA., Troshina E.A. Deficit vitamina D v Rossii: pervye rezultaty registrovogo neintervencionnogo issledovaniya chastoty deficita i nedostatochnosti vitamina D v razlichnyh geograficheskikh regionah strany. *Problemy endokrinologii* 2021; 67 (2): 84–92 (in Russian).

16. Wolpin B.M., Ng K., Bao Y. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (1): 82–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836

17. Forrest K.Y., Stuhldreher W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011; 31: 48–54.

18. Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 84–8.

19. Kimmie Ng, Jeffrey A. Meyerhardt, Kana Wu, Diane Feskanich, Bruce W. Hollis, Edward L. Giovannucci, Charles S. Fuchs. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 18.

20. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res.* 1991; 32: 8–13.

21. Armstrong T., Strommer L., Ruiz-Jasbon F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies. *Pancreatol* 2007; 7: 37–44. DOI: 10.1159/000101876.

22. Thilo Hackert, Kerstin Schütte and Peter Malfertheiner The Pancreas: Causes for Malabsorption. *Viszeralmedizin.* 2014; 30 (3): 190–197.

23. Wesa K., Cronin A., Segal N.H. Serum 25-hydroxy vitamin D (vit D) and survival in

colorectal cancer (CRC): a retrospective analysis (abstract 3615). *J Clin Oncol* 2010; 28: 289–295.

24. *Newton-Bishop J.A., Beswick S., Randerson-Moor J.* Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5439–44. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1135.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 19.01.2023

Одобрена: 15.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ связи концентрации метаболитов витамина D в плазме крови и рака поджелудочной железы. Опыт одного центра / В.Е. Моисеенко, С.А. Попов, А.В. Павловский, Е.С. Удовиченко, Д.А. Гранов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 11–21. DOI: 10.17816/pmj40211-21

Please cite this article in English as: Moiseenko V.E., Popov S.A., Pavlovsky A.V., Udovichenko E.S., Granov D.A. Analysis of association between vitamin D metabolite concentration in blood plasma and pancreatic cancer. Experience of one center. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 11-21. DOI: 10.17816/pmj40211-21

Научная статья

УДК 614.4+614.2

DOI: 10.17816/pmj40222-28

ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ ПАР, ЗАТРОНУТЫХ ПРОБЛЕМОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.А. Посохова¹, Е.А. Росюк², А.А. Штанова^{2*}

¹Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Екатеринбург,

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

EXPERIENCE OF FOLLOWING UP COUPLES AFFECTED BY HIV AND PLANNING PREGNANCY WITH USE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN SVERDLOVSK REGION

Л.А. Posokhova¹, Е.А. Rosyuk², А.А. Shtanova^{2*}

¹Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg,

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Анализ структуры дискордантных и конкордантных пар и исходов ВРТ без учета корреляции антиретровирусной терапии в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» в 2021 г.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинских карт 210 пар, которые обратились в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» с целью получения заключения врачебной комиссии о возможности проведения процедуры с использованием ВРТ. Были проанализированы следующие данные: путь инфицирования у мужчин и женщин, возрастной состав, стадия ВИЧ-инфекции, продолжительность применения АРТ, исходы ВРТ.

Результаты. Процедуры с применением ВРТ проводятся в одинаковом процентном соотношении как для дискордантных, так и конкордантных пар. Исходы процедуры ВРТ в дискордантных парах: у 2 женщин (6,9 %) – невынашивание, у 4 (13,8 %) – регресс беременности, у 23 (79,3 %) – произошли роды; в конкордантных парах у одной женщины (7,7 %) – невынашивание, у остальных 12 (92,3 %) процедура завершилась родами.

© Посохова Л.А., Росюк Е.А., Штанова А.А., 2023

tel. +7 912 276 03 89

e-mail: alekshtanova@gmail.com

[Посохова Л.А. – врач-эпидемиолог; Росюк Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Штанова А.А. (*контактное лицо) – студентка V курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0001-5365-7792].

© Posokhova L.A., Rosyuk E.A., Shtanova A.A., 2023

tel. +7 912 276 03 89

e-mail: alekshtanova@gmail.com

[Posokhova L.A. – epidemiologist; Rosyuk E.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Shtanova A.A. (*contact person) – five-year student, ORCID: 0000-0001-5365-7792].

Выводы. В результате проведения процедуры с использованием ВРТ родилось 35 детей, не зарегистрировано ни одного случая инфицирования детей ВИЧ.

Ключевые слова. ВИЧ-инфекция, ВИЧ-дискордантные пары, ВИЧ-конкордантные пары, беременность, роды, вспомогательные репродуктивные технологии.

Objective. To analyze the structure of discordant (DC) and concordant (CC) pairs and outcomes of assisted reproductive technologies (ART) without taking into account the correlation of antiretroviral therapy in the Regional Center for AIDS during 2021.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 210 couples who were consulted at the State Healthcare Institution "RC AIDS" was conducted in order to obtain a conclusion from the medical commission on the possibility of carrying out the ART procedure. The following data were analyzed: channel of infection in men and women, age composition, stage of HIV infection, duration of ART use, ART outcomes.

Results. The procedures using ART are carried out in the same percentage as both DC and CC pairs. The outcomes of the ART procedure in PrEP: 2 women (6.9 %) had miscarriage, 4 (13.8 %) – regression of pregnancy, 23 (79.3 %) – childbirth; in CC – 1 woman (7.7 %) had miscarriage, in the remaining 12 (92.3 %) the procedure was completed with childbirth.

Conclusions. As a result of implementing the procedure with ART, 35 children were born, not a single case of HIV infection in children was registered.

Keywords. HIV-infection, HIV-discordant couples, HIV-concordant couples, pregnancy, childbirth, assisted reproductive technologies.

ВВЕДЕНИЕ

На данный момент около 38 млн человек во всем мире живут с ВИЧ, 53 % из них это представители женского пола [1]. Отмечается увеличение числа ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста (25–34 года) [2–4].

В Свердловской области на протяжении ряда лет заболеваемость и пораженность ВИЧ-инфекцией превышают среднероссийские значения [1; 3]. Наряду с этим при анализе показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией с 2015 г. отмечается снижение новых случаев ВИЧ-инфекции. Изменения в гендерном и возрастном составе в Свердловской области ВИЧ-инфицированных соответствуют тенденциям, наблюдающимся в целом в Российской Федерации: увеличивается доля женщин и лиц средних и старших возрастных групп, основным фактором риска становится не внутривенное введение наркотиков, а гетеросексуальные контакты [5].

Вовлечение женщин в эпидемический процесс способствует росту числа инфици-

рованных беременных и рождаемости детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Заражение детей ВИЧ-инфекцией более чем в 90 % случаев происходит при перинатальном контакте с ВИЧ-инфицированной матерью [2]. Риск заражения детей внутриутробно и во время родов оценивается в 15–30 %, повышается при инфицировании женщины в период беременности и на поздних стадиях заболевания [2]. В то же время при своевременной профилактике ВИЧ-инфекции, подборе индивидуальной антиретровирусной терапии (АРТ) инфицирование ребенка снижается до 1–2 % [2; 6].

Методы вспомогательной репродукции, по консолидированному мнению специалистов, способны обеспечить реализацию репродуктивной функции ВИЧ-инфицированными пациентами, предотвратить инфицирование партнера (у дискордантных пар) и снизить, вплоть до минимума, риск заражения ребенка [4; 7–8].

Работа по планированию беременности, в том числе с использованием ВРТ, на территории Свердловской области проводится

в соответствии с действующими нормативными документами, а также с приказом МЗ СО от 07.06.2019 № 1108-п, в котором указаны алгоритмы наблюдения дискордантных и конкордантных пар [6; 9; 10].

Цель исследования – анализ структуры дискордантных и конкордантных пар и исходов ВРТ без учета корреляции с антиретровирусной терапией в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» в 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ персональной регистрации людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, в ГАУЗ СО «Свердловский центр профилактики и борьбы со СПИД» (далее – ГАУЗ СО «ОЦ СПИД») в 2021 г. Были проанализированы следующие данные: путь инфицирования у мужчин и женщин, возрастной состав, стадия ВИЧ-инфекции, продолжительность применения АРТ, исходы ВРТ. Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 6. Была определена средняя арифметическая (M), стандартная ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (σ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2021 г. в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» обратились 210 пар с целью получения заключения врачебной комиссии о возможности проведения процедуры с использованием ВРТ. На долю дискордантных пар (далее – ДКП) приходится 72,4 % (150 пар), на долю конкордантных (далее – ККП) – 28,6 % (60 пар).

Чаще обращаются дискордантные пары, где инфицирована женщина (83 из 150). Основной путь инфицирования женщин – половой, и составил в ДКП – 72,3 % (60 человек), в ККП – 71,7 % (43), парентеральный

путь инфицирования составил 28,7 % (23) и 28,3 % (17) соответственно.

У мужчин, наоборот, преобладал парентеральный путь инфицирования, и составил в ДКП – 52,2 % (35 человек), в ККП – 55 % (33). Половой путь – 47,8 % (32) и 45 % (27) соответственно.

Средний возраст мужчин в ККП составил $38,55 \pm 4,61$ г., женщин – $36,01 \pm 3,23$ г., в ДКП средний возраст мужчин составил $37,23 \pm 4,32$ г., женщин – $35,12 \pm 3,88$ г.

По стадии ВИЧ-инфекции в ДКП у женщин 3 стадия встречалась у 14,29 % человек (11), 4а – у 67,53 % (52), 4б и 4в – по 9,09 % (7); у мужчин преобладающей стадией являлась 4б – 70,13 % (54), в равной степени мужчин на 3 и 4а-стадии – по 5,19 % (4) соответственно, на 4в – 19,48 % (15).

В ККП у женщин 3-я стадия наблюдалась у 8,33 % (5), 4а – у 10 % (6), 4б – у 68,33 % (41), 4в – у 13,33 % (8); у мужчин 3-я стадия встречалась у 18,33 % (11), 4а – у 15 % (9), 4б – у 55 % (33), 4в – у 11,67 % (7).

Как у мужчин, так и у женщин в ДКП и ККП преобладающей стадией является 4а по Покровскому, в наименьшей степени – 4в [11].

На момент выдачи медицинского заключения все пациенты с ВИЧ-инфекцией находились на АРТ. Средняя продолжительность терапии составила у мужчин $3,48 \pm 3,13$ г., у женщин $4,92 \pm 2,6$ г. в ККП, в ДКП у мужчин средняя продолжительность терапии составила – $4,2 \pm 3,11$ г., у женщин – $5 \pm 3,23$ г.

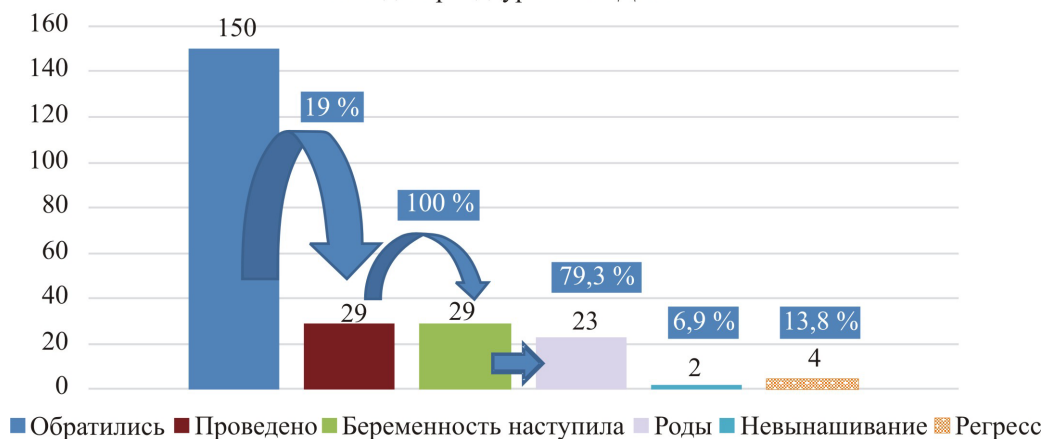
Сравнительная характеристика конкордантных и дискордантных пар представлена в таблице.

В 2021 г. процедура с применением ВРТ была проведена 42 парам из 210 обратившихся (рисунок). В результате зарегистрированы следующие исходы: невынашивание – 3 (7,1 %), регресс беременности – 4 (9,5 %), роды – 35 (83,3 %).

Сравнительная характеристика ККП и ДКП

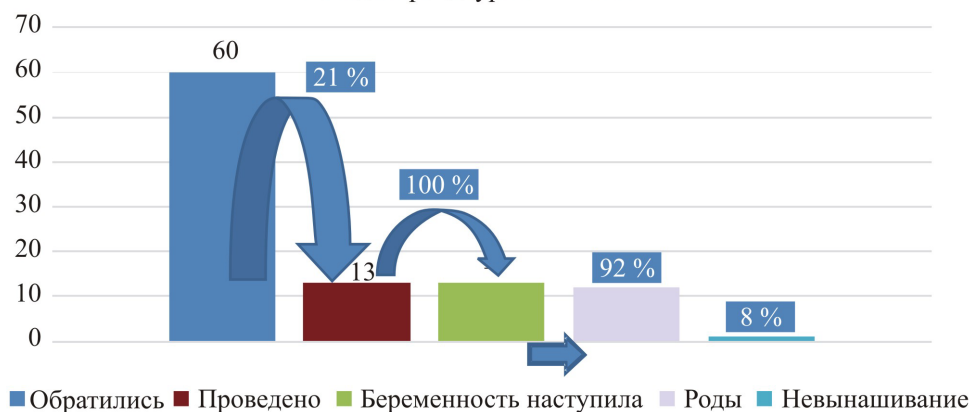
Признак	Конкордантные пары (ККП)		Дискордантные пары (ДКП)	
	мужчина ВИЧ+	женщина ВИЧ+	мужчины ВИЧ+	женщины ВИЧ+
Возраст, лет	38,55 ± 4,61	36,01 ± 3,23	37,23 ± 4,32	35,12 ± 3,88
Коэффициент вариации, % (Cv)	11,97	8,96	11,58	11,05
Средняя ошибка средней арифметической (<i>m</i>)	0,64	0,45	0,5	0,44
Длительность заболевания, лет	9,99 ± 5,27	8,93 ± 4,25	8,19 ± 5,57	9,79 ± 5,49
Коэффициент вариации, % (Cv)	52,68	47,64	68,01	56,09
Средняя ошибка средней арифметической (<i>m</i>)	0,73	0,59	0,64	0,63
Длительность АРТ, лет	3,48 ± 3,13	4,92 ± 2,6	4,2 ± 3,11	5 ± 3,23
Коэффициент вариации, % (Cv)	90,08	52,74	74	64,66
Средняя ошибка средней арифметической (<i>m</i>)	0,43	0,36	0,36	0,37

Исходы процедур ВРТ в ДКП



а

Исходы процедур ВРТ в ККП



б

Рис. Исходы процедур ВРТ: а – в дискордантных парах; б – в конкордантных парах

Процедуры с применением ВРТ проводятся в одинаковом долевым соотношении как для ДКП, так и для ККП. Исходы процедуры ВРТ в ДКП: у 2 женщин (6,9 %) – невынашивание, у 4 (13,8 %) – регресс беременности, у 23 (79,3 %) – роды; в ККП у одной женщины (7,7 %) – невынашивание, у остальных 12 (92,3 %) процедура завершилась родами.

Из 150 обратившихся женщин ДКП процедуры ВРТ были проведены 29 пациенткам (19 %), беременность наступила у всех женщин (100 %), при этом родами закончились 23 беременности (79,3 %), невынашивание наблюдалось у 2 женщин (6,9 %), регресс беременности у 4 (13,8 %).

Из 60 обратившихся женщин ККП процедура ВРТ была проведена 13 пациенткам (21 %), беременность наступила у всех женщин (100 %). В отличие от дискордантных пар, в данной категории беременность завершилась родами у 12 женщин (92 %), у одной – невынашиванием (8 %).

Процедур ВРТ в ДКП было проведено больше на 123 % (16), при этом процедур, которые закончились родами, в ДКП больше на 91 % (11), невынашивание беременности в ДКП встречалось чаще на 100 % (2), в ККП, в отличие от ДКП, не было регресса беременности.

После проведения процедуры с применением ВРТ не зарегистрировано случаев ВИЧ-инфицирования партнеров в дискордантных парах и детей.

Выводы

1. Результаты анализа показали, что основную долю ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся для проведения ВРТ, составляют дискордантные пары (более 70 %). Причем чаще обращаются пары, где инфицирована женщина. Средний возраст мужчин в ККП составил $38,55 \pm 4,61$ г., женщин –

$36,01 \pm 3,23$ г., в ДКП – $37,23 \pm 4,32$ г. и $35,12 \pm 3,88$ г. соответственно.

2. По стадиям ВИЧ-инфекции (на момент обращения) у женщин в обоих случаях преобладает 4а-стадия (ДКП – 67,7 % и ККП – 68,3 %).

3. В 2021 г. процедуры ВРТ были проведены 42 парам. Результат: невынашивание – 3 (ДКП – 2, ККП – 1), регресс беременности – 4 (ДКП – 4), роды – 35 (ДКП – 23, ККП – 12). В одинаковом процентном соотношении были проведены процедуры ВРТ в ДКП, ККП, составили соответственно 19 и 21 %. Как в ДКП, так и в ККП в 100 % случаях наступила беременность. Исходы процедуры ВРТ в ДКП: у 2 женщин (6,9 %) – невынашивание, у 4 (13,8 %) – регресс беременности, у 23 (79,3 %) женщин произошли роды; в ККП – у одной женщины (7,7 %) – невынашивание, у остальных 12 (92,3 %) процедура завершилась родами. В результате проведения процедуры с использованием ВРТ родилось 35 детей, не зарегистрировано ни одного случая инфицирования детей ВИЧ.

Библиографический список

1. UNAIDS. Fact sheet; 2021, available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
2. ВИЧ-инфекция у беременных: клинические рекомендации Минздрава России. М. 2021.
3. Медведева В.В., Мальгина Г.Б. Репродуктивные проблемы ВИЧ-инфицированных пар и возможности их коррекции с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Проблемы репродукции 2016; 2: 56–64.
4. Жукова Е.В., Оводова Ю.В., Ушакова Н.В., Царева А.С., Пронин А.Ю., Смирнов Е.В., Орлова-Морозова Е.А., Дробышевская Е.В. Опыт наблюдения пар, планирующих беременность с использованием вспомога-

тельных репродуктивных технологий, в Московской области. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией: материалы конференции. СПб. 2018; 162–164.

5. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2021: справка. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2021, available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.

6. Гордон Е.О., Посохова Л.А., Подымова А.С., Ястребова Е.Б. Обоснование и разработка алгоритма планирования семьи у ВИЧ-дискордантных пар. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2019; 11 (1): 38–45.

7. Кузьмин В.Н., Машина М.А. ВИЧ-инфекция и экстракорпоральное оплодотворение: проблема и пути решения. Лечащий врач 2015; 1: 87.

8. Назаренко Т.А., Краснополянская К.В., Гафуров Ю.Т., Сундуков А.В., Исакова К.М. Эффективность методов вспомогательной репродукции для достижения беременности у ВИЧ-инфицированных пациентов. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2017; 3: 20.

9. О планировании семьи среди пар, затронутых проблемой ВИЧ-инфекции, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий на территории Свердловской области: Приказ Минздрава Свердловской области от 07.06.2019 № 1108-п. Екатеринбург, 2019.

10. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: Приказ МЗ РФ от 31.07.2020 № 803-н. М. 2020.

11. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации Минздрава России. М. 2020.

REFERENCES

1. UNAIDS. Fact sheet; 2021, available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.

2. HIV infection in pregnant women: clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Moscow 2021 (in Russian).

3. Medvedeva V.V., Mal'gina G.B. Reproductive issues in HIV-infected couples and the possibility of their correction with the help of assisted reproductive technology (a review). *Russian Journal of Human Reproduction* 2016; 22 (2): 56–64 (in Russian).

4. Zbukova E.V., Ovodova Yu.V., Ushakova N.V., Tsareva A.S., Pronin A.Yu., Smirnov E.V., Orlova-Morozova E.A., Drobyshevskaya E.V. Experience in monitoring couples planning a pregnancy using assisted reproductive technologies in the Moscow region. Topical issues of HIV infection. Health care for children with HIV infection: Proceedings of the conference. St. Petersburg 2018; 162–164 (in Russian).

5. Reference HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2021, available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (in Russian).

6. Gordon E.O., Posokhova L.A., Podymova A.S., Yastrebova E.B. Justification and development of algorithm for planned parenthood in HIV-serodiscordant couples. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2019; 11 (1): 38–45 (in Russian).

7. Kuzmin V.N., Mashina M.A. HIV infection and in vitro fertilization: a problem and solutions. *Attending physician* 2015; 1: 87 (in Russian).

8. Nazarenko T.A., Krasnopol'skaya K.V., Gafurov Yu.T., Sundukov A.V., Isakova K.M. Effectiveness of assisted reproduction techniques to achieve pregnancy in HIV-infected patients. *Infectious Diseases: News. Opinions. Education* 2017; 3: 20 (in Russian).

9. On family planning among couples affected by the problem of HIV infection, including the use of assisted reproductive technologies in the Sverdlovsk region: Order of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region dated June 7, 2019 № 1108-р. Yekaterinburg 2019 (in Russian).

10. On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 31, 2020 No. 803-н. Moscow 2020 (in Russian).

11. HIV infection in adults: clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Moscow 2020 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 24.01.2023

Одобрена: 10.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Посохова, Л.А. Опыт наблюдения пар, затронутых проблемой вич-инфекцией и планирующих беременность с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, в Свердловской области / Л.А. Посохова, Е.А. Росюк, А.А. Штанова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 22–28. DOI: 10.17816/pmj40222-28

Please cite this article in English as: Posokhova L.A., Rosyuk E.A., Shtanova A.A. Experience of following up couples affected by HIV and planning pregnancy with use of assisted reproductive technologies in Sverdlovsk region. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 22-28. DOI: 10.17816/pmj40222-28

Научная статья

УДК 616.935

DOI: 10.17816/pmj40229-38

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИШЕЧНЫХ МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ

Л.П. Черенова^{1*}, К.Ю. Закаев², А.В. Мацуй², В.К. Черенова³

¹Астраханский государственный медицинский университет,

²Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги, г. Астрахань,

³Специализированная клиническая детская инфекционная больница, г. Краснодар, Россия

CLINICAL CHARACTERISTICS OF INTESTINAL MIXED INFECTIONS

L.P. Cherenova^{1*}, K.Yu. Zakaev², A.V. Matsui², V.K. Cherenova³

¹Astrakhan State Medical University,

²Regional Infectious Clinical Hospital named after A.M. Nichoga, Astrakhan,

³Specialized Clinical Children's Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russian Federation

Цель. Изучить особенности клинической картины кишечных микст-инфекций у пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» в период с 2017 по 2021 г.

Материалы и методы. Изучена клиническая картина у 55 больных кишечными микст-инфекциями.

Результаты. Смешанные кишечные инфекции в большинстве случаев регистрировались в летне-осенний период (51–92,7 %) в виде спорадической заболеваемости. Данные эпидемиологического анамнеза показывают, что большинство больных пили некипяченую воду, купались в реке, где случайно заглатывали воду, употребляли пищевые продукты сомнительного качества, мясо кур, яйца, недостаточно термически обработанные, немытые овощи и фрукты. Четверо больных прибыли в Астрахань из эндемичных по амебиазу регионов (Узбекистан, Туркменистан, Турция, Египет). У 51 пациента (92,7 %) заболевание протекало в среднетяжелой форме, у 4 (7,3 %) – в тяжелой. Клиника микст-

© Черенова Л.П., Закаев К.Ю., Мацуй А.В., Черенова В.К., 2023

тел. +7 988 592 09 88

e-mail: cherenovalp@mail.ru

[Черенова Л.П. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-9354-870X; Закаев К.Ю. – кандидат медицинских наук, и.о. главного врача, ORCID: 0000-0002-0082-3272; Мацуй А.В. – заведующая отделением № 5 для взрослых больных острыми кишечными инфекциями, ORCID: 0000-0003-3633-008X; Черенова В.К. – кандидат медицинских наук, заведующая клинико-экспертным отделом, ORCID: 0000-0002-1543-902X].

© Cherenova L.P., Zakaev K.Yu., Matsui A.V., Cherenova V.K., 2023

tel. +7 988 592 09 88

e-mail: cherenovalp@mail.ru.

[Cherenova L.P. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORCID: 0000-0001-9354-870X; Zakaev K.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Acting Chief Physician, ORCID: 0000-0002-0082-3272; Matsui A.V. – Head of the Unit № 5 for Adult Patients with Acute Intestinal Infections, ORCID: 0000-0003-3633-008X; Cherenova V.K. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical and Expert Department, ORCID: 0000-0002-1543-902X].

кишечных инфекций характеризовалась симптомами шигеллеза и сальмонеллеза. У 2 больных с диагнозом «шигеллез+амебиаз» имелись проявления язвенного колита, осложнившегося кишечным кровотечением. У 2 человек с диагнозом «сальмонеллез+амебиаз» развился дегидратационный шок. Лечение пациентов с тяжелой формой заболевания проводилось в отделении интенсивной терапии и реанимации ОИКБ.

Выводы. Клиническая картина смешанных бактериальных кишечных инфекций и амебиаза кишечника определяется преимущественно симптомами шигеллеза и сальмонеллеза и проявляется явлениями интоксикации, дегидратации и развитием колитического и гастроэнтероколитического синдромов.

Ключевые слова. Кишечные микст-инфекции, амебиаз, шигеллез, сальмонеллез, колитический и гастроэнтероколитический синдромы, копрограмма.

Objective. To study the features of the clinical picture of mixed intestinal infections in patients treated at the Regional Infectious Clinical Hospital named after A.M. Nichoga in the period from 2017 to 2021.

Materials and methods. The clinical picture was studied in 55 patients with mixed intestinal infection who were treated at the Regional Infectious Hospital named after A.M. Nichoga (Astrakhan).

Results. Mixed intestinal infections in most cases were registered in the summer-autumn period (51 % – 92.7 %) in the form of sporadic morbidity. Epidemiological anamnesis data show that the majority of patients drank unboiled water, swam in the river, where they accidentally swallowed water, consumed food products of questionable quality, chicken meat, eggs insufficiently heat-treated, unwashed vegetables and fruit. Four patients arrived in Astrakhan from amoebiasis-endemic regions (Uzbekistan, Turkmenistan, Turkey, Egypt); 51 patients (92.7 %) had a moderate form of the disease, 4 patients (7.3 %) – a severe form. The clinical picture of mixed intestinal infections was characterized by the symptoms of shigellosis and salmonellosis.

Two patients, diagnosed shigellosis + amoebiasis had manifestations of ulcerative colitis complicated by intestinal bleeding; 2 patients, diagnosed salmonellosis + amoebiasis, developed dehydration shock. The treatment of patients with a severe form was carried out in the Intensive Care Unit and Resuscitation Unit of the Regional Infectious Clinical Hospital.

Conclusions. The clinical picture of mixed bacterial intestinal infections and intestinal amoebiasis is mainly determined by the symptoms of shigellosis and salmonellosis and is manifested by the phenomena of intoxication, dehydration and the development of colitic and gastroenterocolitic syndromes.

Keywords. Mixed intestinal infections, amoebiasis, shigellosis, salmonellosis, colitic and gastroenterocolitic syndromes, coprogram.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острые кишечные инфекции продолжают занимать лидирующее место в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний человека, уступая только инфекциям с аэрогенным механизмом передачи. Согласно официальной статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире заболевает более 1 млрд человек различными острыми желудочно-кишечными инфекционными болезнями (диареями). Разнообразие путей передачи и факторов передачи кишечных инфекций, выявление смешан-

ных форм кишечных инфекций, трудности ранней диагностики и несвоевременное лечение, приводящее к осложнениям и неблагоприятным исходам, как отмечает М.Л. Бабаян (2016), «...делает необходимым искать пути оптимизации диагностических и терапевтических подходов к данной проблеме в соответствии с современными научными достижениями. Все острые кишечные инфекции (ОКИ) клинически проявляются “кишечным токсикозом” и местными нарушениями, связанными с поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтерит, колит, гастроэнтерит и др.)» [1].

Острые респираторные заболевания и кишечные инфекции представляют серьезную медико-социальную проблему и являются одной из основных причин обращений за медицинской помощью в любом возрасте. Несмотря на большой прогресс в изучении ОКИ, достигнутый за последние десятилетия, существует множество нерешенных проблем. Особый интерес представляют смешанные инфекции, когда два возбудителя или более поражают желудочно-кишечный тракт, сочетанные инфекции, развивающиеся при одновременном инфицировании различными кишечными патогенными микроорганизмами [2–9].

Восприимчивость населения к острым кишечным инфекциям достаточно высокая [10; 11].

В связи с улучшением этиологической расшифровки диарей, открытием новых возбудителей особую актуальность имеют так называемые «микст-инфекции» или «смешанные инфекции». По данным литературы частота выявления смешанных форм ОКИ колеблется от 7,3 до 40 % [12–14].

Терапия кишечных инфекций, как справедливо отметил А.В. Алёхин (2016), «...по-прежнему остается одной из актуальных задач здравоохранения. В современной клинической практике прослеживается отчетливая тенденция к изменению спектра возбудителей инфекционных заболеваний, увеличению количества штаммов микроорганизмов резистентных к антибактериальной терапии, а также развитие сопутствующей грибковой инфекции. Типичные ошибки при проведении антибактериальной терапии заключаются в неправильном выборе препарата и его дозы, нарушении схемы лечения и преждевременном прекращении терапии» [15].

Цель исследования – изучить особенности клинической картины кишечных микст-инфекций у пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекцион-

ная клиническая больница им. А.М. Ничоги» в период с 2017 по 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При некоторых кишечных заболеваниях наличие общих путей передачи инфекции способствует одномоментному инфицированию человека несколькими видами патогенных микроорганизмов и развитию микст-инфекции. За последние годы в Астраханской области наряду с бактериальными кишечными инфекциями наблюдается рост кишечного амебиаза. Ежегодно по области регистрируется до 43 случаев амебиаза кишечника. С 2017 по 2021 г. зарегистрировано 98 случаев амебиаза. Из них взрослых больных было 77 (78,6 %), детей – 21 (21,4 %). За 5 лет, с 2017 по 2021 г., зарегистрировано 238 больных острой дизентерией, из них взрослых было 80, детей – 158. За этот же период больных сальмонеллезом было 375, из них взрослых – 180, детей – 195.

В связи с этим отмечают случаи кишечных микст-инфекций. Мы наблюдали 55 взрослых больных смешанной кишечной инфекцией, находившихся на лечении в Областной инфекционной больнице им. А.М. Ничоги, г. Астрахань.

Диагноз амебиаза подтвержден копрологическим методом путем выявления вегетативной тканевой формы гистолитической амёбы в испражнениях больных, взятых после акта дефекации. Шигеллез и сальмонеллез были подтверждены бактериологически – исследованием фекалий на микрофлору при поступлении в стационар.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острая дизентерия в сочетании с кишечным амебиазом диагностирована у 41 больного. Сальмонеллез и амебиаз кишечника выявлены у 14 больных. Среди заболевших преобладали женщины – 33 (60 %). Мужчин было 40 %. Возраст больных от 21 до 72 лет. 45 пациентов (81,8 %) были молодого и среднего возраста, 10 человек (18,2 %) – старше 65 лет.

Госпитализация больных в стационар происходила в большинстве случаев на 3–5-й день. При диагнозе «шигеллез+амебиаз» на 3–5-й день болезни госпитализировано 35 больных (85,4 %), на 6–10-й день – 6 (14,6 %). У больных сальмонеллезом+амебиазом госпитализация была в более ранние сроки: на 3–5-й день болезни госпитализировано 13 заболевших (92,8 %).

Пациенты направлялись в стационар с различными диагнозами, преимущественно с диагнозом острой дизентерии (24 человек – 43,6 %). Диагноз сальмонеллеза поставлен 2 больным (3,6 %), амебиаз кишечника и протозойный колит – 7 (12,7 %). В остальных случаях были следующие диагнозы: острый гастроэнтерит – у 10 (18,2 %), кишечная инфекция неуточненная – у 8 (14,6 %), пищевая токсикоинфекция – у 4 (7,3 %) (табл. 1).

В стационаре у большинства заболевших первоначально выставлен клинический диагноз амебиаза кишечника, так как в копрограмме была обнаружена вегетативная тканевая форма *Entamoeba histolytica*. В дальнейшем при бактериологическом исследовании фекалий у 32 человек выявлена *Shigella Flexneri*, у 9 больных – *Shigella Sonnei*. У 14 больных из фекалий выделены сальмонеллы: *Salmonella enteritidis* (11 случаев) и *Salmonella typhimurium* (3).

Смешанные кишечные инфекции в большинстве случаев регистрировались в летне-осенний период (51–92,7 %) в виде

спорадической заболеваемости. Данные эпидемиологического анамнеза показывают, что большинство пациентов пили некипяченую воду, купались в реке, где случайно заглатывали воду, употребляли пищевые продукты сомнительного качества, мясо кур, недостаточно термически обработанные яйца, немывтые овощи и фрукты. Четверо больных прибыли в Астрахань из эндемичных по амебиазу регионов (Узбекистан, Туркменистан, Турция, Египет). У 51 человека (92,7 %) определена среднетяжелая форма болезни, у 4 (7,3 %) – тяжелая. У 2 больных с диагнозом «шигеллез + амебиаз» заболевание протекало на фоне язвенного колита и осложнилось кишечным кровотечением. У 2 человек с диагнозом «сальмонеллез+амебиаз» развился дегидратационный шок. Лечение пациентов с тяжелой формой проводилось в отделении интенсивной терапии и реанимации ОИКБ.

Клинические симптомы кишечных микст-инфекций отражены в табл. 2.

Симптомы интоксикации – лихорадка, слабость, головная боль, снижение аппетита – наблюдались у большинства больных смешанной кишечной инфекцией, но наиболее выражены были у пациентов с диагнозом «сальмонеллез+амебиаз». Лихорадка выше 38 °С была у большинства при сальмонеллезе+амебиазе (85,7 %). У 4 больных температура тела повышалась до 40 °С. При шигеллезе+амебиазе повышения температуры тела было менее выражено. У 1/3 больных температура тела была суфебрильная, в половине случаев лихорадка была фебрильная – до 39 °С. И лишь у 3 человек лихорадка была выше 39 °С. Диспепсические проявления также наиболее часто наблюдались у больных «сальмонеллезом+амебиазом». У большинства (92,9 %) присутствовала тошнота и у 12 (85,7 %) – рвота, как правило, многократная. Боли в животе схваткообразного характера были преимущественно у больных шигеллезом+амебиазом (80,5 %). При этом у всех

Таблица 1

Направительные диагнозы пациентов с кишечными микст-инфекциями

Диагноз	Шигеллез + амебиаз		Сальмонеллез + амебиаз	
	абс., $n = 41$	%	абс., $n = 14$	%
Шигеллез	19	46,4	5	35,7
Сальмонеллез	-	-	2	14,3
Амебиаз кишечника	4	9,8	-	-
Протозойный колит	3	7,3	-	-
Острый гастроэнтерит	6	14,6	4	28,6
Кишечная инфекция неуточненная	8	19,5	-	-
Пищевая токсикоинфекция	1	2,4	3	21,4

Таблица 2

Клинические симптомы смешанных кишечных инфекций

Симптом	Шигеллез + амебиаз		Сальмонеллез + амебиаз	
	абс., $n = 41$	%	абс., $n = 14$	%
Слабость	41	100	14	100
Головная боль	35	85,4	13	92,9
Снижение аппетита	39	95,1	14	100
Сухость во рту, жажда	36	87,8	14	100
Лихорадка	38	92,7	14	100
Температура тела до 38 °C	14	36,8	2	14,3
Температура 38,1–39 °C	21	55,3	8	57,1
Температура более 39 °C	3	7,9	4	28,6
Тошнота	21	51,2	13	92,9
Рвота	13	31,7	12	85,7
Боли в животе схваткообразного характера	33	80,5	4	28,6
Постоянные боли в животе	8	19,5	10	71,4
Боли в области сигмовидной и слепой кишок	41	100	9	64,3
Боли в эпигастальной и околопупочной области	7	17,1	14	100
Тенезмы	22	53,7	4	28,6
Жидкий стул	41	100	14	100
Жидкий стул с кровью и слизью	35	85,4	8	57,1
Метеоризм	24	58,5	6	42,9
Урчание в животе	33	80,5	12	85,7
Тахикардия	35	85,4	13	92,9
Гипотония	15	36,6	9	64,3
Олигурия	13	31,7	7	50,0

заболевших при пальпации живота отмечались боли в области сигмовидной кишки, слепой кишки и по ходу толстого кишечника. При сальмонеллезе+амебиазе боли преимущественно локализовались в эпигастальной и околопупочной области и носили постоянный характер. Однако при пальпации живота более чем у половины больных (64,3 %) определялась болезненная

сигмовидная и слепая кишка. Тенезмы чаще наблюдались у пациентов с шигеллезом+амебиаз. Жидкий стул был у всех заболевших. Скудный стул с примесью слизи и крови был у большинства пациентов с шигеллезом+амебиаз. У больных сальмонеллезом+амебиаз стул был обильный, водянистый, нередко зеленого цвета. У половины (57,1 %) в стуле была примесь слизи и кро-

ви. У больных шигеллезом+амебиаз в клинической картине преобладал колитический синдром и лишь при дизентерии, вызванной шигеллой Зоне, наблюдались явления гастроэнтероколита. Частота стула у пациентов кишечными микст-инфекциями приведена в табл. 3.

Таблица 3

**Частота стула при смешанных
кишечных инфекциях**

Частота стула	Шигеллез+амебиаз		Сальмонеллез+амебиаз	
	абс., n = 41	%	абс., n = 14	%
До 5 раз в сутки	11	26,8	6	42,9
6–10 раз в сутки	16	39,0	5	35,7
11–15 раз в сутки	8	19,5	3	21,4
Более 15 раз «без счета»	6	14,7	-	-

У 30 больных (73,2 %) с диагнозом «шигеллез+амебиаз» стул был скудным и частым, более 5 раз в сутки. Более чем у половины (57,1 %) заболевших сальмонеллезом+амебиаз стул был от 6 до 15 раз в сутки. Нормализация стула в первом случае произошла в среднем через 10,7 дня, во втором – в среднем через 11,4 дня. У большинства больных смешанной кишечной инфекцией наблюдались урчание в животе и метеоризм.

При сальмонеллезе+амебиазе ведущим в клинической картине являлся интоксикационный синдром и признаки дегидратации. У 2 человек развился дегидратационный шок. Снижение артериального давления, как правило, наблюдалось у больных сальмонеллезом+амебиазом (64,3 %), у половины из них отмечалось снижение суточного количества мочи. Диурез восстанавливался после проведения регидратационной терапии.

В копрограммах обнаруживались лейкоциты и эритроциты – 50–100 в поле зрения и до закрытия всех полей зрения. Копрологический метод использовался для подтверждения диагноза амeбиаза кишечника. Микроскопическое исследование фекалий осуществлялось сразу после акта дефекации («теплый вид»). В большинстве случаев в фекалиях обнаруживалась вегетативная тканевая форма *Entamoeba histolytica* при первичном исследовании, в ряде случаев при повторных исследованиях. При бактериологическом исследовании фекалий у 32 больных обнаружена *Sh. Flexneri* и у 9 – *Sh. Sonnei*. У 14 человек из фекалий выделены сальмонеллы: у 11 – *Sal. enteritidis* и у 3 – *Sal. typhimurium*.

Анализ показал, что клиническая картина микст-инфекций характеризуется преимущественно симптомами бактериальных инфекций (шигеллеза и сальмонеллеза). При смешанных инфекциях наблюдались симптомы интоксикации, повышение температуры тела, наиболее выраженные при сочетании сальмонеллеза и амeбиаза. При сальмонеллезе и амeбиазе выявлялся гастроэнтероколитический синдром. При шигеллезе и амeбиазе наряду с симптомами интоксикации был ярко выражен колитический синдром. Изменения со стороны органов пищеварения были ярко выражены при микст-инфекциях. У большинства пациентов наблюдались схваткообразные боли в животе, боли в области сигмовидной и слепой кишок, тенезмы. При смешанных кишечных инфекциях стул, как правило, частый, более 5 раз в сутки, содержит примесь слизи и крови.

При кишечных микст-инфекциях продолжительность пребывания в стационаре удлинняется по сравнению с кишечными моноинфекциями (табл. 4).

Лечение больных со смешанной кишечной инфекцией было комплексным. Этиотропная терапия направлена на бакте-

риальную и протозойную микрофлору. Пациенты со смешанной кишечной инфекцией получали антибактериальные средства: ципрофлоксацин – по 500 мг 2 раза/сут, доксициклин – по 100 мг 1 раз/сут. Для лечения амебиаза использовали метронидазол – 0,75 мг 4 раза/сут, и другие производные нитроимидазола – тинидазол, орнидазол (тиберал) в сочетании с доксициклином. Курс антимикробной терапии составил 7–10 дней. Больным язвенным колитом назначался сульфосалазин. Инфузионная терапия полиионными растворами («Ацесоль», «Трисоль», «Хлосоль») проводилась с целью дезинтоксикации и коррекции водно-электролитного баланса. У 2 человек с сальмонеллезом+амебиаз, осложненным дегидратационным шоком, помимо полиионных растворов, вводился реополиглюкин и преднизолон коротким курсом (3 сут). Кроме того, осуществлялась пероральная регидратация (регидрон, цитроглюкосалан). В лечение включали витамины группы В, метилурацил (в свечах), ферментные препараты (мезим, фестал и др), энтеросорбенты (смекта, полифепан, энтеросгель), эубиотики (бифидумбактерин, бификол), спазмолитики (но-шпа, дротаверин). Больным язвенным колитом проводилось местное лечение – лечебные клизмы с раствором фурацилина, с маслом шиповника и облепихи. Пациентам с тяжелой формой шигеллеза+амебиаз с выраженным гемоколитом по показаниям переливалась эритроцитарная масса, вводились гемостатические препараты (дицинон, криопреципитат, препараты кальция), препараты железа. В единичных случаях при снижении в крови общего белка и альбумина переливалась свежзамороженная плазма и 20%-ный раствор альбумина. Трём больным амебиазом проведен повторный курс противомикробной терапии в связи с обнаружением вегетативной формы гистолитической амёбы в фекалиях после проведенного лечения.

Таблица 4

Средний койко-день при кишечных инфекциях (по данным ОИКБ)

Диагноз	Средний койко-день
Острый кишечный амёбиаз	13,8
Острая дизентерия	8,6
Сальмонеллез	10,4
Шигеллез+амебиаз кишечника	14,9
Сальмонеллез+амебиаз кишечника	15,3

У всех пациентов заболевание закончилось выздоровлением. Летальных исходов не было. Осложнение в виде кишечного кровотечения наблюдалось у 2 больных шигеллезом+амебиаз, у которых заболевание протекало на фоне неспецифического язвенного колита. После получения отрицательных результатов бактериологического исследования фекалий и копрограммы эти больные были переведены для дальнейшего лечения в гастроэнтерологическое отделение.

Пациенты выписывались из стационара после клинического выздоровления при отрицательных результатах бактериологического исследования фекалий и отсутствии в копрограмме *Entamoeba histolytica*.

Проблему смешанных инфекций изучали различные отечественные авторы. А.С. Кветная (2017) утверждает, что «...при изучении неспецифической резистентности слизистой толстой кишки детей, переносивших моно- и mixed-сальмонеллезную инфекцию, было получено, что практически у всех детей ($95,73 \pm 1,87\%$) с сальмонеллезом, сочетанным с лямблиозной инвазией, независимо от возраста и серологического типа сальмонеллы, в первые дни заболевания на фоне отсутствия или низкого уровня SIgA, имел место дисбактериоз кишечника II–III степени» с высоким уровнем колонизационной активности ($\text{КОЕ} \geq 5-6 \text{ lg/g}$)

Pseudomonas spp. и *C. albicans*. Все полученные авторами результаты определили в дальнейшем тактику в выборе соответствующей терапии [16].

В другом случае авторы наблюдали 338 детей, проживавших в г. Баку (возраст от одного месяца до 3 лет) с подозрением на острую кишечную инфекцию. Проведенное наблюдение показало, что в большинстве случаев заболевание имело вирусную этиологию и протекало в виде гастроэнтерита. При этом в других возрастных группах (6–12 месяцев и 1–3 года) вирусные кишечные инфекции в 72,7 % случаях имели смешанную этиологию (чаще вирусно-вирусную) с преобладанием ротавирусной инфекции [7].

Некоторые исследователи при обследовании 65 больных с диагнозом «бактериальное пищевое отравление неуточненной этиологии» выявили, что в данной группе заболевших преимущественно наблюдалась смешанная этиология заболевания (83,9 %) [10].

В других случаях у большинства пациентов наблюдалось течение моноротавирусной инфекции, смешанной ротавирусно-бактериальной инфекции и ротавирусной инфекции, развившейся на фоне сопутствующей другой инфекционной или соматической патологии [10].

Выводы

1. Кишечные микст-инфекции возникают в связи с общим механизмом и путями передачи инфекции.

2. Клиническая картина смешанных бактериальных кишечных инфекций и амебиаза кишечника определяется преимущественно симптомами шигеллеза и сальмонеллеза и проявляется явлениями интоксикации, дегидратации, развитием колитического и гастроэнтероколитического синдромов.

3. На частоту, характер стула и сроки нормализации стула влияет сочетание бак-

териальных кишечных инфекций с кишечным амебиазом.

4. Средний койко-день при кишечных микст-инфекциях более продолжительный, чем при кишечных моноинфекциях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бабаян М.Л.* Острые кишечные инфекции смешанной этиологии у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 9 (133): 66–70.

2. *Гречанинова Т.А., Григорьева Н.С., Черепанова Н.В., Кича Е.В., Косякова К.Г.* Структура возбудителей острых кишечных инфекций бактериальной этиологии в Санкт-Петербурге. Инфекция и иммунитет 2017; 5: 714.

3. *Зульфикарова Н.М., Джаватханова М.И., Магомедалиева С.Г., Адилова М.А.* Эпидемиологические аспекты острых кишечных инфекций в Республике Дагестан. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 607–610.

4. *Каримова З.К., Тургунова Х.З., Мирзаева М.А., Исломов А.Й., Гафурова Н.С.* Ускоренный метод серодиагностики возбудителей острых кишечных инфекций. Апробация 2015; 2 (29): 75–77.

5. *Корнеева В.Д.* Диагностические критерии кишечных инфекций у детей первых месяцев жизни. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура 2012; 8 (267): 74–76.

6. *Краснов М.В.* Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей. Медицинский альманах 2016; 5: 229–231.

7. *Кулиева З.М.* Клиническая характеристика вирусных гастроэнтеритов смешанной этиологии у детей раннего возраста в г. Баку, Азербайджан. Детские инфекции 2018; 17 (1): 57–61.

8. Трухина Г.М., Лаврик Е.П., Иванова Ю.В., Кравченко А.Г. Особенности заболеваемости острыми кишечными инфекциями среди населения Туапсинского района. Здоровье населения и среда обитания – ЗниСО 2020; 12 (333): 62–68.

9. Шаджалилова М.С. и др. Клинико-лабораторные аспекты и причинно-следственные факторы острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. Colloquium-journal 2019; 28–3 (52): 69–71.

10. Ляховская Н.В. Ротавирусная инфекция: клинические особенности, эффективность терапии. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2013; 12 (3): 116–124.

11. Нургожанова А.С., Терехина И.И. Профилактика острых кишечных инфекций у детей. Актуальные научные исследования в современном мире 2020; 9–5 (65): 78–80.

12. Климова О.И., Гончар Н.В., Алексеева Л.А., Лобзин Ю.В. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций с синдромом гемоколита у детей. Журнал инфектологии 2019; 11–3: 54–62.

13. Кудратова З.Э., Юсупова Н.А., Набиева Ф.С. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной микрофлорой в Самаркандской области. Medicus 2019; 6 (30): 31–33.

14. Швец Ю.В., Мальшев В.В. Экспресс-диагностика острых кишечных инфекций вирусной этиологии с использованием ротаскинлатекс-теста. Медицина: теория и практика 2018; 3–1: 113–114.

15. Алешкин А.В. Бактериофаги в инфекционной патологии. Часть I: История исследований до широкого применения антибиотиков. Астраханский медицинский журнал 2016; 11–3: 8–17.

16. Кветная А.С. Характеристика неспецифической резистентности толстой кишки у детей при сальмонеллезе, ассоции-

рованным с лямблиозом. Медицинский алфавит 2017; 3–16: 21–24.

REFERENCES

1. Babayan M.L. Acute intestinal infections of mixed etiology in children. *Experimental and clinical gastroenterology* 2016; 9 (133): 66–70 (in Russian).

2. Grechaninova T.A., Grigorieva N.S., Cherepanova N.V., Kicha E.V., Kosyakova K.G. The structure of pathogens of acute intestinal infections of bacterial etiology in St. Petersburg. *Infection and immunity* 2017; 8: 714 (in Russian).

3. Zulpakarova N.M., Javatkbhanova M.I., Magomedalieva S.G., Adilova M.A. Epidemiological aspects of acute intestinal infections in the Republic of Dagestan. *Saratov Scientific and Medical Journal* 2019; 15–3: 607–610 (in Russian).

4. Karimova Z.K., Turgunova H.Z., Mirzayeva M.A., Islomov A.Y., Gafurova N.S. Accelerated method of serodiagnostics of pathogens of acute intestinal infections. *Approbation* 2015; 2 (29): 75–77 (in Russian).

5. Korneeva V.D. Diagnostic criteria of intestinal infections in children of the first months of life. *Bulletin of the South Ural State University. Series: Education, health care, physical education* 2012; 8 (267): 74–76 (in Russian).

6. Krasnov M.V. Clinical and epidemiological features of rotavirus infection in children. *Medical Almanac* 2016; 5: 229–231 (in Russian).

7. Kuliyeva Z.M. Clinical characteristics of viral gastroenteritis of mixed etiology in young children in Baku, Azerbaijan. *Childhood infections* 2018; 17–1: 57–61 (in Russian).

8. Trukhina G.M., Lavrik E.P., Ivanova Yu.V., Krawchenko A.G. Features of the incidence of acute intestinal infections among the population of the Tuapse district. Public health and habitat – ZniSO 2020; 12 (333): 62–68 (in Russian).

9. Shajalilova M.S. et al. Clinical and laboratory aspects and causal factors of acute

intestinal infections in children at the present stage. *Colloquium-journal* 2019; 28–3 (52): 69–71 (in Russian).

10. *Lyakhovskaya N.V.* Rotavirus infection: clinical features, effectiveness of therapy. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University* 2013; 12–3: 116–124 (in Russian).

11. *Nurgozhanova A.S., Terekhina I.I.* Prevention of acute intestinal infections in children. *Current scientific research in the modern world* 2020; 9–5 (65): 78–80 (in Russian).

12. *Klimova O.I., Gonchar N.V., Alekseeva L.A., Lobzin Yu.V.* Clinical and laboratory features of acute intestinal infections with hemocolitis syndrome in children. *Journal of Infectology* 2019; 11–3: 54–62 (in Russian).

13. *Kudratova Z.E., Yusupova N.A., Nabieva F.S.* Nosological structure of acute intestinal infections caused by opportunistic microflora in the Samarkand region. *Medicus*. 2019; 6 (30): 31–33 (in Russian).

14. *Shvets Yu.V., Malyshev V.V.* Express diagnostics of acute intestinal infections of

viral etiology using rotaskinlatex test. *Medicine: theory and practice* 2018; 3–1: 113–114 (in Russian).

15. *Aleshkin A.V.* Bacteriophages in infectious pathology. Part I: The history of research before the widespread use of antibiotics. *Astrakhan Medical Journal* 2016; 11–3: 8–17 (in Russian).

16. *Kvetnaya A.S.* Characteristics of non-specific resistance of the colon in children with salmonellosis associated with giardiasis. *Medical Alphabet*. 2017; 3–16: 21–24 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 08.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клиническая характеристика кишечных микст-инфекций / Л.П. Черенова, К.Ю. Закаев, А.В. Мацуй, В.К. Черенова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 29–38. DOI: 10.17816/pmj40229-38

Please cite this article in English as: Cherenova L.P., Zakaev K.Yu., Matsui A.V., Cherenova V.K. Clinical characteristics of intestinal mixed infections. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 29–38. DOI: 10.17816/pmj40229-38

Научная статья

УДК 616. 379-008.64-008.9-06-036.868-052].009

DOI: 10.17816/pmj40239-45

САМООЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА – ОДНА ИЗ СОСТАВЛЯЮЩИХ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Т.П. Демичева, Е.Н. Смирнова*

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

SELF-ASSESSMENT OF HEALTH STATUS IN PATIENTS WITH COMPLICATED TYPE 2 DIABETES MELLITUS IS ONE OF QUALITY OF LIFE COMPONENTS

T.P. Demicheva, E.N. Smirnova*

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

Цель. Выявление особенностей субъективного состояния здоровья пациентов с осложненным сахарным диабетом (СД) 2-го типа на основании данных опроса.

Материалы и методы. Проведено обследование 387 женщин с СД 2-го типа с микрососудистыми осложнениями, контрольная группа – пациенты без СД (118 человек).

Результаты. Исследование показало, что для женщин с осложненным СД 2-го типа ограничения физической активности были более значимы по сравнению с психической составляющей. Вероятность появления у них физических проблем было в 18 раз (95 % ДИ [3,25; 99,65], $p < 0,05$) выше, чем проблем, связанных с «психическим здоровьем». Субъективная оценка ухудшения физического состояния зависела от длительности заболевания, а не от возраста. Отсутствовала взаимосвязь компонентов качества жизни с показателями углеводного обмена, индексом массы тела, объемом талии. Больные СД 2-го типа хуже адаптированы в социуме, отмечено уменьшение у них уровня «социальной активности» ($58,1 \pm 1,8$ против $63,2 \pm 2,3$; $p = 0,05$ соответственно).

Выводы. Низкое качество жизни, с точки зрения пациенток с осложненным СД 2-го типа, связано с физическим и психическим компонентами. Ограниченная физическая активность в сопоставлении с психической составляющей более значима для больных. Отсутствие взаимосвязи показателей каче-

© Демичева Т.П., Смирнова Е.Н., 2023

тел. +7 912 582 19 50

e-mail: demich-perm@mail.ru

[Демичева Т.П. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии].

© Demicheva T.P., Smirnova E.N., 2023

tel. +7 912 582 19 50

e-mail: demich-perm@mail.ru

[Demicheva T.P. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; Smirnova E.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology].

ства жизни и объективных данных дает возможность утверждать, что их улучшение не влияет на субъективную оценку пациента, что важно учитывать лечащим врачам.

Ключевые слова. Женщины с осложненным СД 2-го типа, качество жизни, самооценка состояния здоровья.

Objective. To identify the characteristics of the subjective health status in patients with complicated type 2 diabetes mellitus (DM) based on the survey data.

Materials and methods. 387 women with type 2 DM having microvascular complications were examined; the control group – patients without DM (118 persons).

Results. The study showed that for women with complicated type 2 diabetes, physical activity restrictions were more significant than mental ones. They were 18 times more likely (95 % CI [3.25; 99.65], $p < 0.05$) to have physical problems than mental health problems. Subjective assessment of deterioration in physical condition depended on the duration of the disease, and not on age. There was no relationship between the components of the quality of life and indicators of carbohydrate metabolism, body mass index, waist circumference. Patients with type 2 DM are worse adapted in the society, there is observed a reduced level of "social activity" (58.1 ± 1.8 versus 63.2 ± 2.3 ; $p = 0.05$, respectively).

Conclusions. The low quality of life, from the point of view of patients with complicated type 2 diabetes, is associated with physical and mental components. Limited physical activity in comparison with mental is more significant for patients. The lack of relationship between the quality of life indicators and objective data makes it possible to assert that their improvement does not influence the subjective assessment of a patient that is important for physicians to consider.

Keywords. Women with complicated type 2 diabetes mellitus, quality of life, self-assessment of health status.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия произошли коренные изменения стереотипов и представлений о здоровье, которые уже не укладываются в прежние теоретические концепции. ВОЗ определяет здоровье как «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствия болезней и физических дефектов».

Вместе с тем биомедицинский и биосоциальный аспект трактовки здоровья всё еще не так прост для восприятия врачевным сознанием. Пациент оценивает свое здоровье с субъективной точки зрения, а врач отдает предпочтение объективному состоянию, ориентируясь на лабораторные и клинические данные. Следствием такого восприятия является неудовлетворенность пациента приемом, рекомендациями врача. Недоучет самооценки состояния здоровья снижает эффективность деятельности лечащего врача по улучшению качества жизни больного. Академик А.А. Ухтомский писал: «Субъектив-

ные показатели объективны для тех, кто умеет их понимать и расшифровывать».

Доказано, что здоровье тесно коррелирует с качеством жизни (КЖ) человека, но не тождественно ему [1]. В структуре КЖ здоровье является одной из составляющих. Концепция КЖ стала логическим продолжением биопсихосоциального аспекта здоровья. Важно определить, в какой степени хроническое заболевание, каким является сахарный диабет, влияет на физическое, эмоциональное и социальное благополучие пациента, то есть на его КЖ [2]. Поэтому исследования здоровья в контексте КЖ актуальны, перспективны и многоаспектны.

На данный момент общепринятым инструментом изучения КЖ являются опросники. Исследователями было создано достаточное число опросников, позволяющих оценить различные аспекты КЖ при сахарном диабете (СД), выбор опросника определяется конкретными задачами исследования [3–8].

Цель исследования – выявление особенностей субъективного состояния здоро-

вья пациентов с осложненным СД 2-го типа на основании данных опроса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование на базе эндокринологического отделения ГБУЗ ПК ПККБ г. Перми 387 женщин, страдающих СД 2-го типа с микрососудистыми осложнениями (диабетическая ретинопатия (ДР) и нефропатия (ДН)), которые составили основную группу. Средний возраст пациентов – $63,6 \pm 5,1$ г. Длительность заболевания $12,5 \pm 0,2$ г. Среди осложнений наиболее часто фиксировалась полинейропатия нижних конечностей (90,5 %). Макрососудистые осложнения в виде перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения отмечены у 19,4 % женщин. Анализ гликемического статуса демонстрирует, что средний уровень гликированного гемоглобина выше целевых значений (10,1 %). В контрольную группу включены пациенты без СД (118 человек), средний возраст которых $65,1 \pm 8,8$ г. ($p = 0,01$). Индекс массы тела (ИМТ) был выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($30,8 \pm 0,2$ и $28 \pm 0,1$ соответственно; $p = 0,08$).

Критериями исключения были психические и онкологические заболевания, выраженная декомпенсация соматических заболеваний. Всем пациентам проводилось анкетирование, общеклиническое обследование. Для достижения поставленной цели использовался опросник SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey – русскоязычная версия, разработанная Международным центром исследования качества жизни), состоящий из 8 шкал (физическое функционирование, влияние физического состояния на ролевое функционирование, интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность, общее состояние здоровья,

жизнеспособность, социальное функционирование, влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, самооценка психического здоровья), которые объединены в два измерения: физический и психический компоненты здоровья. Он позволил получить общую характеристику состояния здоровья респондентов, т.е. оценить субъективную удовлетворенность своим здоровьем. Опросник SF-36 отражает общие характеристики состояния здоровья. Для оценки состояния КЖ пациентов с СД с учетом полисистемности проявления заболевания, степени социальной адаптации в работе использован опросник, разработанный сотрудниками кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ (опросник ВолГМУ). Статистический анализ результатов проводился с использованием программного комплекса Statistica 6.0. При сравнении независимых групп использовался U-критерий Манна – Уитни для парных сравнений и анализ вариации Краскела – Уоллиса для множественных сравнений, при сравнении пар связанных характеристик определялся критерий Вилкоксона. Для определения связи величин применялись корреляционный анализ с помощью ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования (опросник SF-36) получена субъективная оценка большого удовлетворенности своим физическим и психическим состоянием. Показатели в обеих группах не достигали оптимального значения ни по одной шкале. Основная группа отличалась от группы контроля более низкими показателями шкал КЖ: физическое функционирование (PF), общее состояние здоровья (GH), интенсивность болей (BP), суммарный физический компонент (PH) (рисунок).

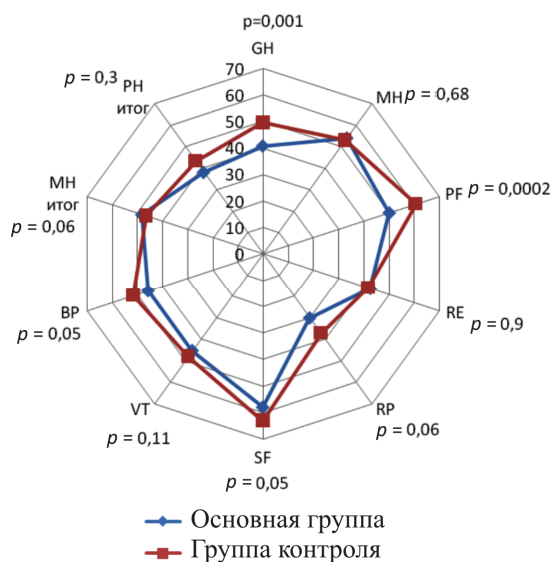


Рис. Сравнительная характеристика показателей качества жизни пациентов с СД 2-го типа и контрольной группы: PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье

Первично нами была проанализирована шкала физического функционирования как наиболее значимого показателя в жизни пациента, позволяющая оценить объем физической нагрузки. Показатели шкалы физического функционирования (PF) были в 1,3 раза ниже в основной группе по сравнению с группой контроля ($46,1 \pm 2,0$ против $60,8 \pm 2,7$; $p = 0,0002$). Женщинам с СД 2-го типа с микрососудистыми осложнениями было сложнее обслуживать себя, по сравнению с женщинами группы контроля: ходить, подниматься по лестнице, переносить тяжести, т.е. физическая активность пациенток значительно ограничивалась «нездоровьем», тем самым ухудшалась качество их жизни. Наши результаты, полученные по шкале физи-

ческого функционирования, совпадали с данными ряда исследователей [9].

«Ролевое функционирование» (RP) интерпретируется как способность к выполнению повседневной работы. Показатель по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, у пациентов основной группы имел тенденцию к снижению, не было статистически значимых различий по сравнению с группой контроля ($30,2 \pm 3,0$ против $38,7 \pm 3,7$; $p = 0,06$).

Высокую вероятность ограничения своей физической активности показали больные СД 2-го типа как по выполнению значительных физических нагрузок (PF) ($OR = 10,15$, 95 % ДИ [2,32; 44,37], $p < 0,05$), так и по выполнению повседневных обязанностей (RP) ($OR = 3,83$, 95 % ДИ [1,52; 9,66], $p < 0,05$).

В ходе анализа полученных результатов обнаружена слабая статистически значимая отрицательная корреляция показателей PF и возраста больных СД 2-го типа ($r = -0,188$; $p < 0,05$). Такая же закономерность отмечена и у больных без СД. Также имелась отрицательная корреляция показателей PH, PF и возраста больных контрольной группы ($r = -0,27$ и $r = -0,48$ соответственно, $p < 0,05$). Следовательно, можно утверждать, что возраст не играл существенной роли в снижении физической активности пациентов с диабетом.

Анализируя полученные результаты, установлено негативное влияние продолжительности заболевания на шкалу физического функционирования ($r = -0,302$; $p = 0,001$), общего состояния здоровья ($r = -0,254$; $p = 0,002$). Статистически значимых взаимосвязей компонентов КЖ с показателями углеводного обмена, ИМТ, объемом талии (ОТ) выявлено не было. Ряд авторов также указывал на отсутствие взаимосвязи уровня HbA1c с аспектами КЖ у больных СД 1-го типа [10].

На способность заниматься повседневной деятельностью влияет интенсивность болевого синдрома. Пациентки с СД 2-го типа

придавали большее значение болевому синдрому в ограничении физической активности, чем больные без СД. В основной группе показатели по шкале «интенсивность боли» (BP) были статистически ниже по сравнению с данными группы контроля ($45,6 \pm 1,9$ против $51,4 \pm 1,5$ соответственно; $p = 0,05$). Отмечена высокая вероятность появления болевого синдрома в основной группе (BP) ($OR = 8,0$ 95 % ДИ [2,64; 24,38], $p < 0,05$).

Степень снижения физической активности и наличие болевого синдрома, несомненно, отражаются на восприятии пациентом общего состояния здоровья, что нашло свое подтверждение при получении результатов по шкалы «общее состояние здоровья» (GH) ($40,6 \pm 1,2$ против $49,5 \pm 1,7$ соответственно; $p = 0,001$).

В основной группе регистрировалось уменьшение уровня «социальной активности» ($58,1 \pm 1,8$ против $63,2 \pm 2,3$ соответственно; $p = 0,05$), что указывает не только на снижение роли больных в социальной сфере.

Психический компонент поддерживается за счет социальной активности (SF). Выявлено уменьшение уровня «социальной активности» в основной группе, по сравнению с соответствующими данными группы контроля ($58,1 \pm 1,8$ против $63,2 \pm 2,3$ соответственно; $p = 0,05$), что свидетельствовало об ограничении социальных контактов в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния пациентов с СД 2-го типа.

Жизненная активность (VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии. Статистически значимых различий по данной шкале в изучаемых группах обнаружено не было ($45,3 \pm 1,4$ против $48,2 \pm 1,7$; $p = 0,11$).

Невысокий показатель ролевого функционирования (RE) в обеих группах ($42,8 \pm 3$ против $41,3 \pm 3,9$; $p = 0,9$) можно интерпретировать как ухудшение эмоционального фона, который, в свою очередь, ограничивает выполнение повседневной работы.

Анализируя полученные результаты, установлено некоторое негативное влияние продолжительности заболевания на шкалу ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) ($r = -0,173$; $p = 0,038$).

Статистически значимых различий по самооценке психического здоровья (MH) в изучаемых группах обнаружено не было ($54,1 \pm 1,5$ против $52,6 \pm 1,7$ соответственно; $p = 0,68$).

Исследование показало, что вероятность появления физических проблем (PH) у больных СД 2-го типа была в 18 раз (95 % ДИ [3,25; 99,65], $p < 0,05$) выше, чем проблем эмоциональных, связанных с «психическим здоровьем». На тот факт, что психоэмоциональное состояние пациентов при СД в меньшей степени влияет на повседневную жизнедеятельность, указывали другие авторы [12].

Данные опросника ВолГМУ подтверждают снижение КЖ при СД (таблица). Пациентки с СД 2-го типа связывают это с нарушениями функционирования желудочно-кишечного тракта, сна и проявлениями полинейропатии нижних конечностей. Такие отклонения в системах могут быть не просто причинами беспокойства пациенток, а фактором, способствующим снижению физического функционирования организма, появления болевого синдрома. О вероятности появления болевого синдрома указывалось выше.

Из данных таблицы видно, что все показатели КЖ у больных СД 2-го типа были хуже, по сравнению с группой пациентов, не имевших СД, также в большей степени у них нарушена медико-социальная адаптация. Больные СД 2-го типа хуже адаптированы в социуме, нарушен процесс приспособления к взаимодействию с обществом, условиями социальной среды.

Обнаружена положительная корреляция между длительностью СД и проявлениями симптомов полинейропатии нижних конечностей ($r = +0,414$; $p = 0,000$), нарушением сна ($r = +0,330$; $p = 0,013$).

Сравнительная характеристика показателей КЖ основной группы и контрольной группы контроля по опроснику ВолГМУ ($M \pm SD$ [25; 75])

Показатель	Основная группа, балл	Контрольная группа, балл	<i>p</i>
Кожные покровы	4,9 ± 5,8 [0; 8,1]	3,3 ± 5,5 [0; 4,2]	0,2
ЖКТ	13,8 ± 7,9 [7,6; 19,1]	10,3 ± 6,5 [5,1; 13,7]	0,005
Кровообращение в нижних конечностях	16,4 ± 9,0 [9; 22]	13,2 ± 9,9 [6,15; 17,5]	0,11
Сердечно-сосудистая система	19,8 ± 10,9 [12,2; 28,2]	18,3 ± 9,6 [13; 26]	0,16
Социальная адаптация	34,8 ± 17,0 [22,2; 46]	14,5 ± 12,1 [4; 21]	0,006
Сон	15,4 ± 8,17 [10,15; 20,15]	10,6 ± 5,7 [5,8; 14,3]	0,1
Психологические особенности личности	12,7 ± 6,7 [7,3; 14,9]	10,2 ± 8,7 [3,85; 4,9]	0,14
Органы чувств, проявление полинейропатии нижних конечностей	17,3 ± 8,3 [11,2; 22,6]	10,9 ± 9,2 [4; 18,4]	0,01
Общий	135,1 ± 49,6 [103; 161]	91,3 ± 46,7 [47,5; 128,5]	0,04

Выводы

Категория «качество жизни» является интегральной качественной характеристикой жизни субъекта, где большая роль отводится самооценке состояния здоровья больным. С этой позиции проведенный анализ свидетельствует, что низкое качество жизни пациентки с осложненным СД 2-го типа связывают, прежде всего, с ограничением физической активности, как функциональной, так и повседневной. В то же время, несмотря на низкие показатели психического здоровья у исследуемых женщины с СД 2-го типа, они не имели статистически значимых отличий от соответствующих данных группы контроля. Отсутствие взаимосвязи показателей КЖ и объективных (клинико-лабораторных) данных дает возможность утверждать, что их улучшение не влияет на субъективную оценку пациента. Такой вывод важен для практики врача-эндокринолога, врачей, обучающих больных в «школе СД». Изменение самооценки физического состояния здоровья – сложная проблема. Отсутствуют общие рекомендации и стандартные подходы, что требует дальнейшего изучения и разработки соответствующих мероприятий.

Библиографический список

1. Engel G.E. The clinical application of the biopsychosocial model. *Psychiatry* 1980; 137: 535–543.
2. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? World Health Forum 1996; 1: 29.
3. Шишкова Ю.А., Сурикова Е.В., Мотовилин О.Г., Майоров А.Ю. Качество жизни при сахарном диабете: определение понятия, современные подходы к оценке, инструменты для исследования. *Сахарный диабет* 2011; 3: 70–75.
4. Bradley C., Todd C., Gorton T., Symonds E., Martin A., Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res.* 1999; 8: 79–91.
5. Белякова Н.А., Чичановская Л.В., Цветкова И.Г., Лясникова М.Б., Сусликова Н.О. Психологический статус и качество жизни больных сахарным диабетом 2-го типа и алиментарно-конституциональным ожирением. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 5 (140): 39–43.
6. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Эмоционально-личностные характеристики и качество жизни больных сахарным диабетом. *Сибирский психологический журнал* 2004; 20: 95–100.
7. Sayab F.A., Qiu W., Xie F., Johnson J.A. Comparative performance of the EQ-5D-5L and

SF-6D index scores in adults with type 2 diabetes. *Qual Life Res.* 2017; 26 (8): 2057–2066.

8. Петров А.В. Влияние ожирения на качество жизни у женщин, больных сахарным диабетом 2-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород 2008; 20.

9. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология* 2002; 4: 3–7.

10. Белякова Н.А., Чичановская Л.В., Цветкова И.Г., Лясникова М.Б., Сусликова Н.О. Психологический статус и качество жизни больных сахарным диабетом 2-го типа и алиментарно-конституциональным ожирением. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 5: 40–43.

REFERENCES

1. Engel G.E. The clinical application of the biopsychosocial model. *Psychiatry* 1980; 137: 535–543.

2. World Health Organization. quality of life group. What is it Quality of life? *World Health Forum* 1996; 1: 29.

3. Shishkova Yu.A., Surikova E.V., Motovilin O.G., Maiorov A.Yu. Quality of life in diabetes mellitus: definition of the concept, modern approaches to assessment, tools for research. *Diabetes Mellitus* 2011; 3: 70–75 (in Russian).

4. Bradley C., Todd C., Gorton T., Symonds E., Martin A., Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res.* 1999; 8: 79–91.

5. Belyakova N.A., Chichanovskaya L.V., Tsvetkova I.G., Lyasnikova M.B., Suslikova N.O. Psychological status and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus and alimentary-constitutional obesity. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2013; 5 (140): 39–43 (in Russian).

6. Wasserman L.I., Trifonova E.A. Emotional and personal characteristics and quality of life of patients with diabetes mellitus. *Siberian Psychological Journal* 2004; 20: 95–100 (in Russian).

7. Sayab F.A., Qiu W., Xie F., Johnson J.A. Comparative performance of the EQ-5D-5L and SF-6D index scores in adults with type 2 diabetes. *Qual Life Res.* 2017; 26 (8): 2057–2066.

8. Petrov A.V. The impact of obesity on the quality of life in women with type 2 diabetes mellitus: Ph.D. avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod 2008; 20 (in Russian).

9. Mychka V.B., Gornostaev V.V., Chazova I.E. Cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Cardiology* 2002; 4: 3–7 (in Russian).

10. Belyakova N.A., Chichanovskaya L.V., Tsvetkova I.G., Lyasnikova M.B., Suslikova N.O. constitutional obesity. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2013; 5: 40–43 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 01.03.2023

Одобрена: 10.03.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Демичева, Т.П. Самооценка состояния здоровья пациентов с осложненным сахарным диабетом 2-го типа – одна из составляющих качества жизни / Т.П. Демичева, Е.Н. Смирнова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 39–45. DOI: 10.17816/pmj40239-45

Please cite this article in English as: Demicheva T.P., Smirnova E.N. Self-assessment of health status in patients with complicated type 2 diabetes mellitus is one of quality of life components. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 39-45. DOI: 10.17816/pmj40239-45

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 612.172.1: 616.12-089

DOI: 10.17816/pmj40246-55

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР РАЗВИТИЯ НЕПРЯМЫХ МЕТОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Н.М. Запорожан*, Ф.З. Сапегина, И.А. Карасов

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

HISTORICAL REVIEW OF DEVELOPMENT OF INDIRECT METHODS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

N.M. Zaporozhan*, F.Z. Sapagina, I.A. Karasov

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

Статья носит исторический обзорный характер. В течение нескольких десятков лет заболевания системы кровообращения остаются одной из наиболее актуальных проблем человечества. Однако за последние годы отмечается тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых патологий, в том числе и ишемической болезни сердца. На заре изучения ишемической болезни сердца проблема оперативного лечения патологии коронарных артерий выглядела практически нерешаемой: отсутствовали и знания патофизиологии, и микрохирургические инструменты, и аппарат искусственного кровообращения. Помимо всего прочего, в представлении оперирующих хирургов прочно укоренился стереотип о «неприкосновенности» сердечной мышцы. Безопасная операция на человеческом сердце была лишь мечтой и объектом насмешек большинства хирургов XIX – начала XX в. В статье изложена история изучения стенокардии и не прямых методов реваскуляризации миокарда. Первые операции были направлены на ликвидацию болевого синдрома и индукцию ангиогенеза, создания неоколлатералей от богатых кровеносными сосудами органов и тканей для улучшения регионарной перфузии

© Запорожан Н.М., Сапегина Ф.З., Карасов И.А., 2023

тел. +7 968 272 50 20

e-mail: nikolas.flay@mail.ru

[Запорожан Н.М. (*контактное лицо) – студент IV курса лечебного факультета; Сапегина Ф.З. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии; Карасов И.А. – ординатор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии].

© Zaporozhan N.M., Sapagina F.Z., Karasov I.A., 2023

tel. +7 968 272 50 20

e-mail: nikolas.flay@mail.ru

[Zaporozhan N.M. (*contact person) – forth-year student, Medical Faculty; Sapagina F.Z. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery; Karasov I.A. – resident, Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology].

миокарда. Именно эти оперативные техники стали «мостом» от тактики исключительно консервативного ведения патологий сердца к современной кардиохирургии.

Ключевые слова. Ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, не прямые методы реваскуляризации миокарда, сердечно-сосудистые заболевания.

The article presents a historical review. For several decades, the diseases of the circulatory system have remained one of the most pressing problems of mankind. However, in the recent years there has been a tendency to decrease in mortality from cardiovascular pathologies including coronary heart disease. At the dawn of the study of coronary artery disease, the problem of surgical treatment of coronary artery pathology looked practically unsolvable: there was no knowledge of pathophysiology, no microsurgical instruments, and artificial circulation apparatus. Among other things, the stereotype of the "inviolability" of the heart muscle firmly entrenched in the minds of operating surgeons. A safe operation on a human heart was only a dream and the object of ridicule among most surgeons of the XIX – early XX centuries. The article describes the history of the study of angina pectoris and indirect methods of myocardial revascularization. The first operations were aimed at eliminating pain syndrome and inducing angiogenesis, creating neocollaterals from blood vessel-rich organs and tissues to improve regional myocardial perfusion. Exactly these surgical techniques have become a "bridge" from the tactics of exclusively conservative management of heart pathologies to modern cardiac surgery.

Keywords. Coronary heart disease, revascularization, indirect methods of myocardial revascularization, cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

В течение нескольких десятков лет заболевания системы кровообращения остаются одной из наиболее актуальных проблем человечества. Однако за последние годы отмечается тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых патологий, в том числе и ишемической болезни сердца (ИБС). Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5 %, в США – почти в 2 раза ниже – 7 %. Ряды исследователей ожидают увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в мире. По данным П. Хайденрайха (2011), заболеваемость ИБС к 2030 г. увеличится на 9,3 %, а прямые медицинские затраты возрастут на 198 % по сравнению с 2010 г. [1].

В России наивысший показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний был зарегистрирован в 2003 г. [1]. В последующие годы наблюдалось постепенное снижение, которое в 2011 г. достигло 18,8 %. Динамика снижения смертности от ИБС была значительно скромнее и составила всего 10 %. И, несмотря на это, российский показатель превышает аналогичный в США в 3 раза [2].

В большинстве стран число реваскуляризаций миокарда снизилось к 2018 г. Наибольшее снижение демонстрирует Финляндия (в 2,9 раза). Следом США (с 2003 по 2016 г. более чем в 2 раза). В России зафиксирован рост объемов коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств (в 10,2 и 50,5 раза соответственно) [3]. Однако доля обоих вмешательств по-прежнему значительно ниже, чем в большинстве развитых стран. Снижение количества открытых реваскуляризаций (коронарного шунтирования) обусловлено совершенствованием рентгенэндоваскулярных технологий, возросшей доступностью ЧКВ, особенно в провинции, а также улучшением медикаментозной терапии ИБС и контроля стенокардии.

Однако на заре изучения ишемической болезни сердца проблема оперативного лечения патологии коронарных артерий выглядела практически нерешаемой: отсутствовали и знания патофизиологии, и микрохирургические инструменты, и аппарат искусственного кровообращения. Помимо всего прочего, в представлении оперирующих хирургов прочно укоренился стереотип

о «неприкосновенности» сердечной мышцы. Рассмотрим кратко историю изучения стенокардии и непрямых методов реваскуляризации миокарда. Именно эти оперативные техники стали «мостом» от тактики исключительно консервативного ведения патологий сердца к современной кардиохирургии.

В 1799 г. Калеб Хеберден Парри предположил, что ангинозный приступ связан с окостенением коронарных артерий (т. е. кальцификацией). После данного клинического описания стенокардии патологам потребовалось почти столетие, чтобы сосредоточить свое внимание на коронарных артериях и описать тромботические окклюзии в дополнение к «окостенению» [4]. Однако эти наблюдения не были связаны с симптомами ишемии миокарда. Ближе к концу XIX в. физиологи отметили, что закупорка коронарной артерии у собаки вызывала «дрожание» желудочков и быстро приводила к летальному исходу. В 1879 г. патолог Людвиг Хектоен пришел к выводу, что инфаркт миокарда вызван коронарным тромбозом, «вторичным по отношению к склеротическим изменениям в коронарных артериях». В 1910 г. два русских клинициста – Стражеско и Образцов – описали пять пациентов с клинической картиной острого инфаркта миокарда, что было подтверждено при вскрытии. Два года спустя Джеймс Б. Херрик подчеркнул, что полный постельный режим является методом выбора для лечения этого состояния, а к 1919 г. стали использовать электрокардиографию для его диагностики [4]. Данные подходы были стандартом лечения пациентов с инфарктом миокарда до середины XX в.

Безопасная операция на человеческом сердце была лишь мечтой и объектом насмешек большинства хирургов XIX – начала XX в. Всемирно известный Теодор Бильрот однажды воскликнул, что оперировать человеческое сердце – в лучшем случае глупость,

а в худшем – невежество – «ни один хирург, желающий сохранить уважение своих коллег, никогда не попытается зашить рану сердца» [5]. Однако первоначальные опасения многих уступили место медицинской необходимости, поскольку были предприняты решительные попытки спасти жертв ножевых ранений и других видов сердечных травм. Врачи, которые создали возможность воздействовать на сердце и поддерживать организм, продвинули медицину за пределы своих самых смелых мечтаний. В 1891 г. Генри К. Далтон из Сент-Луиса был первым хирургом, который успешно прооперировал пациента с ранением перикарда. Аналогичного успеха добился Дэниел Хейл Уильямс в Чикаго в 1893 г. В 1906 г. Людвиг Рен из Франкфурта представил обзор, состоящий из описания 124 случаев операций по ушиванию сердечной раны, которые были выполнены в Европе в течение 1890-х гг. и позже. Показатель выживаемости в 40 % был просто невероятным для того периода [5].

Непрямые методы реваскуляризации возникли на заре коронарной хирургии. Развитие и внедрение подобных «эрзац-методов» и были связаны, как уже было сказано ранее, с отсутствием искусственного кровообращения, способного защитить организм и миокард от ишемии, а также отсутствием инструментов и точных методов диагностики. Первые операции были направлены на ликвидацию болевого синдрома и индукцию ангиогенеза, создания неоколлатералей от богатых кровеносными сосудами органов и тканей для улучшения регионарной перфузии миокарда.

Франсуа-Франк (1899) рассматривал стенокардию как кардиоаортальную невралгию и предложил симпатическую ганглиэктомию верхних грудных ганглиев для облегчения стенокардии. Впервые сердечная симпатэктомия была выполнена Джоннеско в 1916 г. Его результат был весьма обнадежи-

вающим. При этом он не выполнял денервацию с правой стороны, удалив только средние и нижние шейные ганглии, и первые грудные ганглии слева. Позднее он также начал удалять верхние шейные узлы. Концепция денервации продолжала набирать популярность. В 1925 г. Мэндл использовал инъекцию фенола в паравертебральное пространство, выполнив по сути химическую симпатэктомию. Фоте в 1939 г. разработал операцию по денервации коронарных артерий путем резкого рассечения, а затем химического склероза сплетения. Суссман (1930) сообщил об использовании облучения сердца для денервации сердца в попытке вызвать расширение коронарных сосудов. Эти процедуры сохранялись в клинической практике до начала 1960-х гг. Однако впоследствии стало очевидным, что афферентные пути от сердца берут начало как из грудного отдела, так и из всех звездчатых ганглиев, до 4-го грудного, с двух сторон [6]. Масштабность таких операций и отсутствие полного купирования стенокардии подвергли эти методы критике. С одной стороны, предотвращение болевых приступов маскировало угрозу для пациента. С другой – подобные вмешательства приводили к снижению потребления миокардом кислорода, что благотворно сказывалось на течении заболевания.

В 1883 г. Теодором Кохером впервые была выдвинута гипотеза о причинно-следственной связи между гипотиреозом и атеросклерозом. В 1902 г. он описал исчезновение ангиальных симптомов у пациента после тотальной тиреоидэктомии. Было выдвинуто предположение, что повышение уровня гормонов щитовидной железы приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и, следовательно, индуцированию ишемии. Снижение скорости метаболизма в результате тиреоидэктомии теоретически могло значительно снизить нагрузку на сердце. В 1926 г. Боас впервые выполнил

субтотальную тиреоидэктомию для лечения стенокардии, но безуспешно. В 1927 г. Левин провел аналогичную операцию у пациента с сердечной недостаточностью [6]. Последовало значительное улучшение, но при тщательном микроскопическом исследовании удаленной железы не было обнаружено областей гиперактивности железы. На основании проведенных исследований и этот метод не получил широкого применения.

Наибольшее распространение получили те операции непрямого реваскуляризации миокарда, которые были направлены на создание дополнительного источника кровоснабжения миокарда. Впервые Алан Мориц и К. Хадсон в 1932 г. предложили в этих целях использовать перикард [6]. Вводя частицы углерода (взвесь ламповой сажи) в коронарные артерии доноров, умерших от перикардита, благодаря прокрашиванию сосудов они обнаружили обширные экстракардиальные анастомозы коронарных артерий, наличие расширенных анастомозов между коронарными и внесердечными структурами, а также между перикардальной жировой клетчаткой и аортой.

Клод С. Бек, хирург из Западного медицинского университета в Кливленде, заметил, что экспериментально вызванные рубцы и спайки на перикарде были весьма выражено васкуляризованы. Впоследствии Бек разработал несколько оперативных техник увеличения количества сосудистых анастомозов между коронарными артериями и окружающими тканями, которые были проведены в 1932 г. на животных, а затем, в 1935 г., на людях. В своих первых экспериментах он воспроизвел «стерильный» перикардит путем скарификации эпикарда и висцерального перикарда. Это было названо перикардальной кардиомиопексией [6].

В течение следующих двух десятилетий Бек и другие хирурги применили многочисленные вещества, вызывающие асептическое

воспаление. Эти «раздражители» засыпались в перикард в надежде вызвать ангиогенез в области воспаления. Использовались морруат натрия, песок, тальк, фенол, нитрат серебра, асбест и т.д. В 1937 г. О'Шонесси модифицировал операцию Бека и использовал сальник в качестве дополнительного источника кровоснабжения миокарда [6]. Данная операция была названа оментокардиопексией. Другие модификации включали использование легкого (кардиопневмопексия), тощей кишки (кардиоэюнопексия), кожного лоскута на ножке, желудка (кардиогастропексия) и селезенки (кардиолинопексия), части легкого после натирания нитратом серебра и окклюзии левой легочной артерии. Кульминацией этих процедур стала эволюция операции Бека до сложного вмешательства, состоявшего из четырех компонентов: эпикардиальной скарификации, интраперикардиального размещения асбеста, частичного лигирования ветвей коронарных артерий и пересадки жировой ткани средостения к миокарду.

Д. Фиески в 1939 г. предложил двустороннюю перевязку дистальных сегментов внутренних грудных артерий, полагая, что это увеличит кровоток через перикардиофренические ветви [6]. В подтверждение своей гипотезы он успешно провел операцию на пациенте, страдающем тяжелой стенокардией. Методика также была популяризирована Гловером (1958). Однако позже исследования показали, что эта операция не влияла на уровень давления в артериальных ветвях, располагающихся проксимальнее лигатуры.

В 1938 г. Гриффит и Бейтс стали первыми, кто выполнил прямую имплантацию сосудов в миокард, когда часть грудной мышцы вместе с ветвями внутренней грудной артерии были имплантированы в случайно созданную перфорацию левого желудочка [6]. Артур Вайнберг внедрил имплантацию внутренней грудной артерии в

миокард левого желудочка в качестве рутинной операции. Уиарн с коллегами (1933) продемонстрировали наличие богатой капиллярной синусоидной сети миокарда, свободно анастомозирующей друг с другом и, в конечном счете, с желудочковыми артериями. Вайнберг предположил, что имплантат внутренней грудной артерии будет поддерживать постоянный кровоток через синусоиды до тех пор, пока не разовьются истинные коллатерали между внутренней грудной артерией и коронарным кровообращением, создавая таким образом «третью коронарную» артерию. Он подчеркивал: «Очаг ишемии обычно располагается на расстоянии 3–4 см от коронарной артерии. Таким образом, в миокарде должна была существовать обширная сеть здоровых артерий, которые можно было бы питать с помощью имплантата внутренней грудной артерии» [6]. За ранними экспериментальными работами последовали испытания на людях, начавшиеся в 1950 г. Разработка коронарной ангиографии Мейсоном Сонесом в 1962 г. позволила визуализировать потенциальные «мишени», а также результаты операции Вайнберга. К 1975 г. было проведено около 10 000–15 000 имплантаций внутренней грудной артерии в сердечную ткань. Традиционно для реваскуляризации миокарда правого желудочка Вайнберг выполнял эпикардиэктомию и оментопексию. Однако в 1966 г. он ввел использование правой внутренней грудной артерии для миокарда правого желудочка, в свою очередь, достигнув полной реваскуляризации миокарда [6]. Вайнберг также описал использование правой желудочно-сальниковой артерии в случае, если внутренняя грудная артерия считалась неподходящей для операции. Таким образом, операция Вайнберга стала связующим звеном между непрямыми и прямыми методами реваскуляризации миокарда, несмотря на то, что она часто не давала немедленного эффекта.

Исправление дефекта межпредсердной перегородки с помощью аппарата искусственного кровообращения доктором Джоном Гиббоном в мае 1953 г. стало предвестником попыток внедрения прямых методов реваскуляризации [7]. Это стало кульминацией успехов и неудач, результатом сотрудничества между клиницистами, учеными и инженерами предыдущего десятилетия.

Дефект межпредсердной перегородки был устранен непрерывным швом, в то время как пациент полностью поддерживался аппаратом искусственного кровообращения в течение 26 мин. Несмотря на успех, Гиббон впал в уныние после дальнейших операций из-за смертей пациентов после лечения. За 19 лет разработки аппарата искусственного кровообращения он провел всего четыре операции на открытом сердце [7]. Тем не менее это ключевое событие ознаменовало начало современной кардиохирургии.

База, заложенная Джоном Гиббоном, послужила вдохновением для многих хирургов. Модификации Джона Кирклина из клиники Мейо позволили провести операции на восьми пациентах, четверо из которых выжили. Одновременно доктор К. Уолтон Лиллехай разрабатывал метод «контролируемого перекрестного кровообращения», в ходе которого ребенок соединялся со своим родителем как «биологический сердечный аппарат». Лиллехай прооперировал 45 детей, 28 из которых выжили. Методика несла в себе серьезные ограничения, поскольку таким образом можно было поддерживать только маленьких детей и только в течение короткого периода времени [8].

В дальнейшем, после усовершенствования аппаратов «сердце – легкие» Университет Миннесоты и клиника Мейо регулярно стали проводить операции с помощью искусственного кровообращения. Во второй половине 1950-х гг. многие группы хирургов инициировали программы операций на от-

крытом сердце с использованием искусственного кровообращения, главным образом для лечения врожденных пороков сердца [9].

Первоначально большинство операций на открытом сердце выполнялось с помощью поперечной стернотомии, двусторонней передней торакотомии или боковой торакотомии, часто с использованием артериальной канюляции подключичной артерии. К концу десятилетия срединная стернотомия и канюляция бедренной артерии заменили более ранние доступы и стали стандартом в коронарной хирургии [9].

В 1957 г. Сили предложил создавать на операционном столе умеренную гипотермию для повышения безопасности сохранения органов от ишемии и переносимости гемодилюции [9]. Данная методика использовалась повсеместно до 1990-х гг. В 1959 г. Чарльз Дрю представил методику глубокой гипотермии для облегчения операций на сердце у младенцев. В 1975 г. Грипп предложил глубокую гипотермию для проведения операций на дуге аорты [9]. Глубокая гипотермия с успехом используется по всему миру и по сей день, оставаясь важным элементом органосохраняющего менеджмента, например, в хирургии грудной аорты.

Внедрение аортокоронарного шунтирования (АКШ) в период с 1967 по 1969 г. заметно увеличило количество случаев использования аппаратов искусственного кровообращения [9].

Аортокоронарное шунтирование – это имплантация аутовенозных графтов или внутренней грудной артерии непосредственно из аорты в точку за пределами существующих обструкций. Идея АКШ вызывала сомнения и отрицание в консервативных медицинских кругах даже в конце 1960-х гг. [5]. В случае забора внутренней грудной артерии без нарушения связи с подключичной артерией операция называется просто «коронарное шунтирование».

В 1960 г. Роберт Ханс Гетц провел первую успешную операцию коронарного шунтирования, пересадив правую внутреннюю грудную артерию к правой коронарной артерии. Его коллеги яростно критиковали эту процедуру, которую считали необоснованной. Гетц больше никогда не проводил АКШ. В 1962 г. Дэвид Сабистон выполнил процедуру шунтирования у пациента, который умер три дня спустя от церебральных осложнений, об этом случае не сообщалось до 1974 г. В 1964 г. после неудачной попытки коронарной эндартерэктомии Х. Эдвард Гарретт и его коллеги выполнили первое успешное АКШ с использованием подкожной вены у человека. Семь лет спустя ангиография показала проходимость трансплантата. Об этом случае не сообщалось до 1973 г. [5].

Первое успешное АКШ в России провел Василий Иванович Колесов в Ленинграде в 1964 г. [5]. В ранних исследованиях В.И. Колесов проводил операции на собаках, используя модифицированную складную канюлю для создания анастомоза между внутренней грудной и коронарной артериями без прерывания коронарного кровотока. В течение 19 месяцев проходимость анастомоза наблюдалась у всех восьми собак. На человеке операция состоялась 25 февраля 1964 г. [10]. С помощью специально разработанных увеличительных стекол и ножниц он пересадил левую внутреннюю грудную артерию к левой огибающей артерии у пациента. В течение трех лет наблюдения признаков стенокардии не выявилось. В.И. Колесов также был первым хирургом, который клинически применил шпигование коронарных артерий и выступил за использование АКШ без аппарата искусственного кровообращения. Часто Колесов считается пионером маммарокоронарного шунтирования, несмотря на то, что Гетц выполнил подобную операцию раньше.

В начале 1960-х гг. Колесов заявил, что воспалительная реакция после экстракорпо-

рального кровообращения слишком велика и сердечно-легочное шунтирование во время операций на открытом сердце нецелесообразно. К концу 1960-х гг. Василий Иванович продолжал выполнять АКШ без экстракорпорального кровообращения, а в 70-х гг. продемонстрировал как отличные показатели проходимости, так и функциональные результаты АКШ с использованием ангиографии. В течение многих лет его методика была единственной в мире, в рамках которой эта операция проводилась регулярно [10].

Рене Фавалоро, тесно сотрудничавший с Мейсоном Соунсом, разработавшим ангиографию, использовал подкожную вену для пересадки и тем самым способствовал популярности АКШ для устранения коронарной обструкции [5]. Фавалоро описал две модели ИБС, проксимальную и диффузную, стратегии ведения которых рекомендовали локальную пластику при проксимальном поражении, а при диффузном – операцию Вайнберга [10].

В 1977 г. Андреас Грюнциг впервые выполнил успешную процедуру транслюминальной баллонной ангиопластики, таким образом начав эру коронарной ангиопластики [10]. В СССР первая процедура коронарной баллонной ангиопластики выполнена в 1982 г. И.Х. Рабкиным и А.М. Абутовым во Всесоюзном научном центре хирургии [12]. За первоначальной техникой баллонной ангиопластики в связи с высокой частотой рестеноза (по данным разных авторов, от 13 до 47 %), а также острой окклюзии в 1964 г. последовала установка металлических стентов. Идею предложили Доттер и Джадкинс [11].

Успехи в области прямых методов реваскуляризации миокарда не могут не радовать. Но даже сейчас, в эпоху коронарного шунтирования – «золотого стандарта» хирургического лечения ИБС, баллонной дилатации и стентирования коронарных артерий, специалисты иногда все же прибегают

к непрямой реваскуляризации. Например, в случаях, когда проведение прямой реваскуляризации сосуда невозможно из-за диффузной кальцификации, заболевания мелких сосудов или у пациентов с множеством стентов, имплантированными в один сосуд, что не оставляет места для анастомоза [13].

В 2013 г. Американская ассоциация кардиологов сообщила о подобном пациенте. Прямая реваскуляризация была невозможна из-за выраженной кальцификации и окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии. Поэтому свободный лоскут широчайшей мышцы спины был пересажен на ишемизированную переднюю эпикардиальную область. Артериальная перфузия мышцы была достигнута путем имплантации питающей артерии непосредственно в восходящую аорту и дренажа венозной крови в правое предсердие. Пациент планово наблюдался каждые 2–3 года. Спустя несколько лет пациент был повторно госпитализирован. Коронарная ангиография продемонстрировала закупорку венозного трансплантата в правой коронарной артерии. Но, кроме того, был выявлен артериальный приток к мышечному лоскуту, из которого развились множественные неоколлатерали, снабжающие переднюю стенку из левого желудочка через собственную, ранее закупоренную переднюю нисходящую коронарную артерию. Компьютерная томография показала удовлетворительную перфузию передней и боковой стенки, в то время как перфузия перегородки была уменьшена. Пациенту была рекомендована дальнейшая антитромбоцитарная терапия, коронарное вмешательство не проводилось. На момент публикации пациент чувствовал себя хорошо, а фракция выброса левого желудочка составляла 44 % [13]. Интересно, что, несмотря на прогрессирующую кальцификацию сосудов эпикарда, имела место тканевая и сосудистая реакция на перфузию

и воспаление, вызванные размещением кровотокающего мышечного лоскута на поверхности эпикарда, что в конечном счете привело к ангиогенезу, достаточному для клинического улучшения.

Непрямая реваскуляризация с использованием мышечного лоскута не является стандартной терапией для коронарных больных, в частности, из-за недостаточной надежности. Однако представленный ход пациента показывает потенциал стратегий непрямой реваскуляризации у «сложных пациентов», направленных на индуцирование неоваскуляризации [13].

Процедура Д. Фиески тоже не окончательно канула в прошлое. В 2020 г. швейцарские исследователи опубликовали результаты операции, основанной на его методике, но с использованием современных технологий. Пациенту со значительным поражением правой коронарной артерии эндоваскулярно установили окклюдер в правую внутреннюю грудную артерию ниже отхождения от нее перикардиофренической ветви, перенаправляя в нее весь кровоток к зоне так называемых «естественных» маммарокоронарных анастомозов. В послеоперационном периоде были выявлены улучшение миокардиального кровотока и регресс клинических проявлений ишемии [14].

Таким образом, уже прочно зарекомендовавшие себя прямые методы реваскуляризации отнюдь не всегда являются единственным спасением пациентов с ИБС. В ряде случаев комплексный подход с непрямыми методиками, основа которых заложена еще в XX в., – путь к адекватному и конструктивному лечению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирно-

го регистра CLARIFY. М. 2013, available at: <https://medi.ru/info/10941/>.

2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. Heart disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 124: 2–220.

3. Семёнов В.Ю., Самородская И.В. Динамика числа реваскуляризаций миокарда в России и мире в 2000–2018 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10 (4): 68–78.

4. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 54–63.

5. Weisse A.B. Cardiac surgery: a century of progress. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38 (5): 486–490.

6. Kumar P., Moussa F., Nesher N., Goldman B. History of surgical treatment of ischemic heart disease - pre- 'coronary bypass grafting' era. *J. Card. Surg.* 2007; 22: 242–246.

7. Robinton J.M. The history of cardiopulmonary bypass: medical advances. 2019, available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/06/19/06/46/the-history-of-cardiopulmonary-bypass>.

8. Gott V.L., Moller J.H., Shaffer A.W., Shumway S.J. Cross-circulation and the early days of cardiac surgery. *Ann. Surg.* 2019; 269: 443–445.

9. Hessel E.A. 2nd A brief history of cardiopulmonary bypass. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2014, available at: <http://scv.sagepub.com/content/early/2014/04/09/1089253214530045>.

10. Buxton B.F., Galvin S.D. The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013; 2 (4): 419–426.

11. Tomberli B., Mattesini A., Baldereschi G.I., Carlo Di Mario. A brief history of coronary artery stents. *Revista Española de Cardiología* (English Edition). 2018, available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.022> Vol. 71. Issue 5.

12. Коков Л.С., Боломатов Н.В. Эндоваскулярная хирургия – технологии и практика. М.: ПАН 2021; 340.

13. Ramiz E., Wildhirt S.M., Guilliard P., Brunner H., Beyer M., Liebold A. Indirect myocardial revascularization. Great therapeutic potential if understanding the mechanisms. American Heart Association. 2013, available at: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126037/-/DC1>.

14. Bigler M.R., Stoller M., Tschannen C., Grossenbacher R., Seiler C. Effect of permanent right internal mammary artery occlusion on right coronary artery supply: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am. Heart J.* 2020; 230: 1–12.

REFERENCES

1. Shalnova S.A., Oganov R.G., Stag F.G., Ford J. Ischemic heart disease. Modern reality according to the world register CLARIFY. Moscow. 2013, available at: <https://medi.ru/info/10941/>. (in Russian).

2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. Heart disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 124: 2–220.

3. Semyonov V.Yu., Samorodskaya I.V. Dynamics of the number of myocardial revascularizations in Russia and the world in 2000–2018. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2021; 10 (4): 68–78 (in Russian).

4. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 54–63.

5. Weisse A.B. Cardiac Surgery: a century of progress. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38 (5): 486–490.

6. Kumar P., Moussa F., Nesher N., Goldman B. History of surgical treatment of ischemic heart disease - pre- 'coronary bypass grafting' era. *J. Card. Surg.* 2007; 22: 242–246.

7. Robinton J.M. The history of cardiopulmonary bypass: medical advances. 2019, available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/06/19/06/46/the-history-of-cardiopulmonary-bypass>.

lable at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/06/19/06/46/the-history-of-cardiopulmonary-bypass>.

8. Gott V.L., Moller J.H., Shaffer A.W., Shumway S.J. Cross-circulation and the early days of cardiac surgery. *Ann. Surg.* 2019; 269: 443–445.

9. Hessel E.A. 2nd A brief history of cardiopulmonary bypass. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2014, available at: <http://scv.sagepub.com/content/early/2014/04/09/1089253214530045>.

10. Buxton B.F., Galvin S.D. The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tecator and beyond. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013; 2 (4): 419–426.

11. Tomberli B., Mattesini A., Baldere-schi G.I., Carlo Di Mario. A brief history of coronary artery stents. *Revista Española de Cardiología* (English Edition). 2018, available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.022> Vol. 71. Issue 5.

12. Kokov L.S., Bolomatov N.V. Endovascular surgery – technology and practices. *Moscow: RAS* 2021; 340 (in Russian).

13. Ramiz E., Wildhirt S.M., Guilliard P., Brunner H., Beyer M., Liebold A. Indirect myocardial revascularization. Great therapeutic potential if understanding the mechanisms. American Heart Association. 2013, available at: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126037/-/DC1>.

14. Bigler M.R., Stoller M., Tschannen C., Grossenbacher R., Seiler C. Effect of permanent right internal mammary artery occlusion on right coronary artery supply: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am. Heart J.* 2020; 230: 1–12.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 24.12.2022

Одобрена: 20.01.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Запорожан, Н.М. Исторический обзор развития не прямых методов реваскуляризации миокарда / Н.М. Запорожан, Ф.З. Сапегина, И.А. Карасов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 46–55. DOI: 10.17816/pmj40246-55

Please cite this article in English as: Zaporozhan N.M., Sapegina F.Z., Karasov I.A. Historical review of development of indirect methods of myocardial revascularization. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 46–55. DOI: 10.17816/pmj40246-55

Научный обзор

УДК 618.1

DOI: 10.17816/pmj40256-64

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ЭНДОМЕТРИОЗ: ЧТО НОВОГО? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Чижова^{1*}, Я.А. Мангилева¹, Е.В. Кудрявцева²¹Городская клиническая больница № 14, г. Екатеринбург,²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

COMPLEMENT SYSTEM AND ENDOMETRIOSIS: WHAT'S NEW? LITERATURE REVIEW

A.V. Chizhova^{1*}, Ya.A. Mangileva¹, E.V. Kudryavtseva²¹State Clinical Hospital № 14, Yekaterinburg,²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Проанализировано выявление новых неинвазивных маркеров системы комплемента в совершенствовании диагностики эндометриоза (ЭМ). Для анализа научной литературы были использованы международные базы данных. У женщин с ЭМ наблюдается значительное увеличение уровней C1, C1-INH, C3c и C4 в сыворотке крови и повышение концентрации в перитонеальной жидкости. Однако уровень iC3b у женщин с ЭМ был значительно ниже в перитонеальной жидкости и сыворотке крови по сравнению с таковым у здоровых женщин. У женщин с ЭМ отмечалась пониженная регуляция C4a в перитонеальной жидкости. Уровни экспрессии гена C4A/B были выше в эктопических тканях, чем в эутопическом эндометрии. Концентрация мембранно-атакующего комплекса (МАК) была выше в перитонеальной жидкости и сыворотке крови женщин с распространенной стадией ЭМ, по сравнению с данными контрольной группы. У женщин с ЭМ отмечалось увеличение уровня лектина, связывающего маннозу (mannose-binding lectin – MBL) в перитонеальной жидкости, причем более высокая концентрация была на ранней стадии ЭМ (стадии I и II AFS), по сравнению с распространенной (III и IV AFS).

© Чижова А.В., Мангилева Я.А., Кудрявцева Е.В., 2023

тел. +7 912 641 60 47

e-mail: annabobina17@mail.ru

[Чижова А.В. (*контактное лицо) – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог, ORCID: 0000-0001-5693-0264; Мангилева Я.А. – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог, ORCID: 0000-0003-3413-1685; Кудрявцева Е.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, ORCID: 0000-0003-2797-1926].

© Chizhova A.V., Mangileva Ya.A., Kudryavtseva E.V., 2023

tel. +7 912 641 60 47

e-mail: annabobina17@mail.ru

[Chizhova A.V. (*contact person) – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0001-5693-0264; Mangileva Ya.A. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, obstetrician-gynecologist; ORCID: 0000-0003-3413-1685; Kudryavtseva E.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, ORCID: 0000-0003-2797-1926].

Таким образом, разработка новых и совершенствование существующих неинвазивных маркеров системы комплемента может быть перспективным для неинвазивной диагностики ЭМ и определения степени его тяжести.

Ключевые слова. Эндометриоз, неинвазивная диагностика, система комплемента, гуморальный ответ.

The objective of this literature review was to reveal new noninvasive markers of the complement system for improvement of endometriosis (EM) diagnostics. To analyze scientific literature, the international database was used. Among women with EM, a significant increase in the blood serum C1, C1-INH, C3c and C4 levels and elevated concentrations in the peritoneal fluid was observed. However, iC3b level in EM women was significantly lower in the peritoneal fluid and blood serum compared with healthy women. The levels of C4A/B gene expression were higher in the ectopic tissues than in the eutopic endometrium. The membrane attack complex (MAC) concentration was higher in the peritoneal fluid and blood serum among women with disseminated stage of EM compared to the control group. In women with EM, an increased level of mannose-binding lectin (MBL) in the peritoneal fluid was noted; a higher concentration was observed at the early stage of EM (stages I and II AFS) in comparison with the disseminated one (stages III and IV AFS). The development of new and improvement of the existing noninvasive markers of the complement system can be perspective for noninvasive diagnostics of EM and determination of the degree of its severity.

Keywords. Endometriosis, noninvasive diagnostics, complement system, humoral response.

Согласно клиническим рекомендациям «Эндометриоз» (2020), «эндометриоз (ЭМ) – это патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки». Самыми яркими клиническими симптомами являются тазовая боль, бесплодие, дисменорея и диспареуния, однако в большинстве случаев эндометриоз протекает бессимптомно [1]. Хотя истинная распространенность ЭМ неизвестна, некоторые авторы утверждают, что им страдают до 10 % женщин репродуктивного возраста [2].

Существует множество теорий патогенеза ЭМ. Теория ретроградной менструации, предложенная J. Sampson в 1928 г., предполагает, что ЭМ возникает из-за ретроградного потока отслоившихся эндометриальных клеток через фаллопиевы трубы в полость малого таза во время менструации, что приводит к инвазивной имплантации и эктопическому росту ткани эндометрия [3; 4]. Однако, эта теория не может полностью объяснить его происхождение, например, у мужчин или у девочек препубертатного возраста, поэтому стали появляться другие теории, такие как

метапластическая теория, теория изменений клеточного иммунитета, теория метастазирования, теория оксидативного стресса, а также генетическая предрасположенность, экологические сдвиги и эпигенетическая теория. Кроме того, рассматривается многофакторный вариант развития [5–10].

Несмотря на такое разнообразие этиологических факторов, доказано, что при ЭМ существует дисфункция иммунной системы [11]. Однако неизвестно, является ли эта дисфункция причиной или следствием заболевания [12]. К иммунным факторам, влияющим на патогенез эндометриоза, относят: окислительный и нитрозативный стресс, хроническое иммунное воспаление, повышенную иммунную толерантность, аутоиммунные нарушения, изменение уровней Т-хелперов и интерлейкинов (IL) [13; 14].

Система комплемента является частью врожденного иммунитета и представляет собой систему с более чем 50 растворимыми и мембраносвязанными белками, включая рецепторы и регуляторные белки, которые действуют совместно, чтобы обеспечить соответствующую защиту хозяина и иммунный надзор [13; 15]. Она может быть активирована

на тремя путями: классическим, альтернативным и лектиновым.

После активации какого-либо пути комплемента образуются активные ферментативные комплексы (конвертазы C3 и C5) и мембранный атакующий комплекс (МАК), который внедряется в мембрану-мишень, приводя к лизису клеток. Кроме того, комплемент индуцирует другие важные функции иммунного ответа, включая опсонизацию и фагоцитоз клеток-мишеней/патогенов, хемотаксис и активацию лейкоцитов, лизис бактерий и клеток, а также удаление апоптотических клеток и иммунных комплексов из тканей [16]. Следовательно, эта система должна иметь тонкий баланс между активацией и регулированием, так как чрезмерная активность системы комплемента потенциально опасна и может приводить к развитию иммунных и воспалительных заболеваний [17; 18].

Цель данного обзора – систематизировать накопленный опыт научных исследований в поиске новых неинвазивных маркеров системы комплемента для возможности ранней диагностики эндометриоза. Представлен обзор статей по ключевым словам: наружный генитальный эндометриоз, компоненты системы комплемента. При поиске статей использовались ресурсы Pubmed, ResearchGate, Elibrary, Medline Complete и eBook Clinical Collection. Повторяющиеся источники были исключены. Преимущественно рассматривались работы за период 2017–2022 г., но также использовались отдельные, более ранние источники, если они имели диагностическую ценность.

ЭМ – это хроническое воспалительное заболевание, часто с несвоевременной диагностикой из-за отсутствия соответствующих дополнительных обследований и биомаркеров, которые могут указывать на наличие заболевания [2]. Воспаление является ключевым процессом в патогенезе ЭМ. Дав-

но известно, что клеточный иммунитет активизируется при ЭМ, но исследования, касающиеся гуморального ответа, встречаются нечасто [19]. Различные пути активации комплемента могут меняться при развитии ЭМ и часто связаны с ранними стадиями заболевания [20].

Активация системы комплемента тщательно контролируется на каждой стадии как активаторами, так и ингибиторами. Одним из таких средств контроля является ингибитор C1 (C1-INH). Это циркулирующий белок, регулирующий систему комплемента, который может инактивировать C1r, C1s, MASP-1 и MASP-2, тем самым предотвращая или ограничивая активацию комплемента как по классическому, так и по лектиновому пути [21]. Уровни C1 и ингибитора C1-эстеразы (C1-INH) в перитонеальной жидкости пациентов с ЭМ сравнивали с таковыми у пациентов без ЭМ, а также у пациентов с ранней (I и II по AFS) и распространенной (III и IV по AFS) стадиями ЭМ. Было показано, что у женщин с ЭМ наблюдалось значительное увеличение уровней C1 и C1-INH по сравнению с таковыми у женщин без ЭМ. Наблюдалась более высокая концентрация C1q и C1-INH в перитонеальной жидкости у женщин с ранней стадией ЭМ, по сравнению с распространенными формами. Эти результаты свидетельствуют, что комплекс иммуноглобулинов и эктопических клеток эндометрия инициирует классический путь развития эндометриоза, особенно на ранних стадиях заболевания [22]. Кроме того, наблюдалась повышенная экспрессия генов C1Q, C1Q, C1R и C1 у женщин с ЭМ, по сравнению со здоровыми женщинами [23].

C3-компонент системы комплемента является наиболее изученным белком комплемента при эндометриозе. Первая опубликованная статья, в которой исследовались белки комплемента у женщин с ЭМ, датирована 1980 г. Было показано, что C3 присутст-

вует в эндометрии большинства женщин с ЭМ, но отсутствует в эндометрии женщин без ЭМ [24].

Самое последнее исследование показало, что уровни C3 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с ЭМ, чем в контрольной группе. Кроме того, ткань эндометрия пациенток с минимальной ЭМ производит значительно большее количество C3, чем у пациентов без ЭМ или с тяжелой ЭМ [25]. Сравнение сывороточных уровней iC3b и C3c и содержания их в перитонеальной жидкости показало, что у пациентов с ЭМ уровни C3b как в перитонеальной жидкости, так и в сыворотке крови были выше, чем у здоровых. Однако для iC3b наблюдалась противоположная тенденция: уровень этого белка был ниже в перитонеальной жидкости и сыворотке крови женщин с ЭМ, чем у женщин без ЭМ. Кроме того, уровень iC3b у женщин на ранней стадии ЭМ был выше, по сравнению с таковым у женщин с прогрессирующим ЭМ в обеих биологических жидкостях [26]. На метаболизм эутопического эндометрия влияет эктопический эндометрий. K. Ahn et al. в своем исследовании предположили, что экспрессия гена C3 повышена в эктопических тканях, по сравнению с эутопическим эндометрием [23].

Signorile и Baldi в 2015 г. предложили C3 в качестве потенциального биомаркера ЭМ. Они также пришли к выводу, что оценка C3 с помощью сывороточного альбумина и Zn-альфа-2-гликопротеина может помочь в раннем выявлении пациентов с ЭМ [27].

Следовательно, C3 и компоненты его расщепления могут быть потенциальными биомаркерами ЭМ. Кроме того, C3b может быть изучен в качестве биомаркера и возможного целевого препарата для специфического лечения воспаления при ЭМ.

Еще одним из наиболее исследуемых компонентов системы комплемента является C4-компонент. Взаимосвязь между C4 и ЭМ

противоречива. Kabut et al. сообщили, что уровни C4 были выше в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с ЭМ, чем у женщин без ЭМ. Кроме того, они обнаружили более высокий уровень C4 у женщин с распространенной стадией ЭМ [26].

С другой стороны, Steele et al. [28], Matalliotakis et al. [29] и Meek et al. [30] не обнаружили статистической разницы между уровнями C4 в сыворотке крови у женщин с ЭМ и без него. Но нужно отметить, что эти три исследования включали небольшое число случаев.

Оценка уровня экспрессии C4a в перитонеальной жидкости женщин с ЭМ брюшины и яичников и без ЭМ показала, что у женщин с ЭМ брюшины и яичников наблюдается пониженная регуляция C4a [31]. Еще одно исследование выявило, что уровни экспрессии гена C4A/B были выше в эктопических тканях, чем в эутопическом эндометрии [23].

Мембрано-атакующий комплекс МАК – sC5b-9 – это структура, образованная на поверхности патогенных клеток в результате активации одного из путей системы комплемента и являющаяся одним из эффекторных белков иммунной системы. Есть только два исследования, в которых измерялся уровень МАК у пациентов с ЭМ. Kabut et al. показали, что уровни sC5b-9 были выше в перитонеальной жидкости и сыворотке крови женщин с ЭМ, чем в контрольной группе. Повышенная концентрация sC5b-9 наблюдалась у женщин с распространенной стадией ЭМ. Это исследование также показало, что концентрация МАК в перитонеальной жидкости была ниже, чем в сыворотке крови [26].

Riley et al. сравнили концентрацию sC5b-9 в перитонеальной жидкости у женщин с ЭМ и без него. Они не обнаружили разницы в его концентрации между исследуемой и контрольной группами [32].

Интересно, что Аслан et al. исследовали экспрессию 84 генов иммунного ответа у па-

циентов с ЭМ. Они обнаружили значительное увеличение экспрессии 23 генов и значительное снижение экспрессии двух генов в группе с ЭМ по сравнению с соответствующими данными контрольной группы. Среди сверхэкспрессированных генов экспрессия гена C5 была значительно повышена [33].

Лектин, связывающий маннозу (mannose-binding lectin – MBL), является растворимым компонентом иммунной системы. Структурно MBL представляет собой коллектин, состоящий из тройной спиральной коллагеновой области и лектиновой области, которая распознает углеводные фрагменты. Лектин, связывающий маннозу, активирует комплемент, вызывает комплементнезависимую опсонизацию и фагоцитоз, модулирует воспаление и связывается с апоптотическими клетками для усиления их клиренса. Kavoussi et al. сравнили концентрацию MBL в перитонеальной жидкости женщин с ЭМ и без такового и не обнаружили статистической разницы [34]. Напротив, Sikora et al. продемонстрировали более высокую концентрацию MBL в перитонеальной жидкости у женщин с ЭМ, чем у женщин без такового. Они также обнаружили более высокую концентрацию на ранней стадии ЭМ (стадии I и II AFS), чем на распространенной стадии (III и IV AFS) [22]. Kruse et al. исследовали связь между ЭМ и низкими уровнями MBL и не обнаружили статистической разницы [35].

При исследовании генов других белков комплемента наблюдалась повышенная экспрессия генов компонентов комплемента C2, C5, C6, C8A, фактора В системы комплемента (Complement factor B – CFB), фактора Н системы комплемента (Complement factor H – CFH) и фактора I системы комплемента (Complement factor I – CFI) в эктопических тканях, по сравнению с эутопическим эндометрием, тогда как экспрессия гена C4 связывающего протеина альфа (Binding Protein Alpha – C4BPA) была снижена [23]. Кроме

того, при сравнении паттернов экспрессии генов у женщин с ЭМ с теми, у кого не было ЭМ, было показано, что CFB, CFD и CFH сверхэкспрессируются, тогда как маннозасвязывающая лектиновая протеаза (Mannan-binding lectin serine protease 1 – MASP-1) подавляется [36; 37].

Выводы

Таким образом, существуют исследования, которые показывают, что ЭМ обладает важными иммунологическими факторами и что система комплемента оказывает большое воздействие на течение данного заболевания. Доказано, что врожденная иммунная система участвует в патофизиологии ЭМ. Мы считаем, что определение уровня компонентов системы комплемента может быть перспективным для неинвазивной диагностики ЭМ и определения степени его тяжести. Тем не менее на сегодняшний день этих исследований крайне мало, и некоторые из них противоречивы, а определение компонентов системы комплемента при эндометриозе не включено в клинические рекомендации.

Библиографический список

1. Эндометриоз: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения РФ 2020.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil. Steril. 2014; 101: 927–935.
3. Sampson J. Peritoneal Endometriosis, Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. American Journal of Obstetrics & Gynecology 1928; 15: 101–110.
4. Yovich J.L., Rowlands P.K., Lingham S., Sillender M., Srinivasan S. Pathogenesis of en-

dometriosis: Look no further than John Sampson. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020; 40 (1): 7–11.

5. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–1799.

6. Burney R.O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* 2012; 98: 511–519.

7. Sinaii N., Cleary S.D., Ballweg M.L., Nieman L.K., Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reproduction*. 2002; 17 (10): 2715–2724.

8. Kumar S., Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*. 2005; 157 (3): 175–188.

9. Albertsen H.M., Chettier R., Farrington P., Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLOS ONE* 2013; 8:e58257.

10. Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Чижова А.В. Эндометриоз: вопросы патогенеза. Вестник уральской медицинской академической науки 2021; 18 (3): 239–252.

11. Miller J.E., Abn S.H., Monsanto S.P., Kbalaj K., Koti M., Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 2017; 8: 7138–7147.

12. Kralickova M., Fiala L., Losan P., Tomes P., Vetvicka V. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations* 2018; 47: 569–582.

13. Anderson G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. *Biomolecular Concepts* 2019; 10: 133–149.

14. Мангилева Я.А., Чижова А.В., Кудрявцева Е.В., Исламиди Д.К., Геец А.В. Значение состава перитонеальной жидкости в генезе бесплодия у женщин с эндометриозом яич-

ников. Вестник уральской медицинской академической науки 2022; 19 (2): 82–94.

15. Hajisbengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Novel mechanisms and functions of complement. *Nature Immunology* 2017; 18: 1288–1298.

16. Walport M.J. Complement. Second of two parts. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344 (15): 1140–4.

17. Ricklin D., Hajisbengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology* 2010; 11: 785–797.

18. Rabal D., Andrade F., Nisibara R. Insights into the role of complement system in the pathophysiology of endometriosis. *Immunology Letters* 2021; 231: 43–48.

19. Jiang L., Yan Y., Liu Z., Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci* 2016; 21: 941–948.

20. Zhang T., Carolis C. De, Man G.C.W., Wang C.C. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17: 945–955.

21. Edwards R.P., Huang X., Vlad A.M. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: new roles for the “old” complement pathway. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1002732.

22. Sikora J., Wroblewska-Czech A., Smycz-Kubanska M., Mielczarek-Palacz A., Cygal A., Witek A., Zdzistawa Kondera-Anasz. The role of complement components C1q, MBL and C1 inhibitor in pathogenesis of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2018; 297: 1495–1501.

23. Abn S.H., Kbalaj K., Young S.L., Lessey B.A., Koti M., Tayade C. Immuneinflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertility and Sterility* 2016; 106: 1420–1431.

24. Weed J.C., Arquembourg P.C. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1980; 23: 885–893.

25. Hasan A., Rahim A., Afzal M., Naveed A., Ayub S., Jaban S. Serum albumin and C3 complement levels in endometriosis. *Journal of the College of Physicians Surgeons Pakistan* 2019; 29: 702–705.
26. Kabut J., Kondera-Anasz Z.Z., Sikora J., Mielczarek-Palacz A. Levels of complement components iC3b, C3c, C4, and SC5b-9 in peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2007; 88: 1298–1303.
27. Signorile P.G., Baldi A. Supporting evidences for potential biomarkers of endometriosis detected in peripheral blood. *Journal Data in Brief* 2015; 5: 971–974
28. Steele R.W., Dmowski W.P., Marmer D., Immunologic J. Aspects of human endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 1984; 6: 33–36.
29. Matalliotakis I., Neonaki M., Prokopakis P., Koumantakis E. Auto-immunity in infertile patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynecology. (Lahore)* 1994; 14: 114–115.
30. Meek S.C., Hodge D.D., Musich J.R. Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1988; 158: 1365–1373.
31. Wolfler M.M., Meinbold-Heerlein I.M., Sohngen L., Rath W., Knüchel R., Neulen J., Maass N., Henkel C. Two-dimensional gel electrophoresis in peritoneal fluid samples identifies differential protein regulation in patients suffering from peritoneal or ovarian endometriosis. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 2764–2768.
32. Riley C.F., Moen M.H., Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 86: 877–881.
33. Aslan C., Ak H., Askar N., Ozkaya A.B., Ergenoglu A.M., Yeniel A.O. et al. Overexpression of complement C5 in endometriosis. *Clinical Biochemistry* 2014; 47: 496–498.
34. Kavoussi S.K., Mueller M.D., Lebovic D.I. Expression of mannose-binding lectin in the peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Fertility and Sterility* 2006; 85: 1526–1528.
35. Kruse C., Steffensen R., Nielsen H.J., Jensenius J.C. Mannan-binding lectin polymorphisms and serum levels in patients with endometriosis. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 181: 256–258.
36. Suryawanshi S., Huang X., Elishaev E., Budiu R.A., Zhang L., Kim S.H., Donnellan N., Mantia-Smaldone G., Ma T., Tseng G., Lee T., Mansuria S., Edwards R.P., Vlad A.M. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 6163–6174.
37. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemiek Nap, Katrine Petersen, Ertan Sario-dogan, Carla Tomassetti, Nebalennia van Hanegem, Nicolas Vulliamoz, Nathalie Vermeulen. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* 2022; 2022.

REFERENCES

1. Endometriosis. Clinical guidelines. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF 2020 (in Russian).
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 927–935.
3. Sampson J. Peritoneal Endometriosis, Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1928; 15: 101–110.
4. Yovich J.L., Rowlands P.K., Lingham S., Sillender M., Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John

Sampson. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020; 40 (1): 7–11.

5. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–1799.

6. Burney R.O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2012; 98: 511–519.

7. Sinaii N., Cleary S.D., Ballweg M.L., Nieman L.K., Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reproduction*. 2002; 17 (10): 2715–2724.

8. Kumar S., Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*. 2005; 157 (3): 175–188.

9. Albertsen H.M., Chettier R., Farrington P., Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLOS ONE*. 2013; 8:e58257

10. Kudryavtseva E.V., Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Chizhova A.V. Endometriosis: questions of pathogenesis. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* 2021; 18 (3): 239–252.

11. Miller J.E., Abn S.H., Monsanto S.P., Khalaj K., Koti M., Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 2017; 8: 7138–7147.

12. Kralickova M., Fiala L., Losan P., Tomes P., Vetvicka V. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations* 2018; 47: 569–582.

13. Anderson G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. *Biomolecular Concepts* 2019; 10: 133–149.

14. Hajishengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Novel mechanisms and functions of complement. *Nature Immunology* 2017; 18: 1288–1298.

15. Walport M.J. Complement. Second of two parts. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344 (15): 1140–4.

16. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology* 2010; 11: 785–797.

17. Rabal D., Andrade F., Nisibara R. Insights into the role of complement system in the pathophysiology of endometriosis. *Immunology Letters* 2021; 231: 43–48.

18. Jiang L., Yan Y., Liu Z., Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci* 2016; 21: 941–948.

19. Zhang T., De Carolis C., Man G.C.W., Wang C.C. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17: 945–955.

20. Edwards R.P., Huang X., Vlad A.M. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: new roles for the “old” complement pathway. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1002732.

21. Sikora J., Wroblewska-Czech A., Smycz-Kubanska M., Mielczarek-Palacz A., Cygal A., Witek A., Zdzistawa Kondera-Anasz. The role of complement components C1q, MBL and C1 inhibitor in pathogenesis of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2018; 297: 1495–1501.

22. Abn S.H., Khalaj K., Young S.L., Lessey B.A., Koti M., Tayade C. Immuneinflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertility and Sterility* 2016; 106: 1420–1431.

23. Weed J.C., Arquembourg P.C. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1980; 23: 885–893.

24. Hasan A., Rahim A., Afzal M., Naveed A., Ayub S., Jaban S. Serum albumin and C3 complement levels in endometriosis. *Journal of the College of Physicians Surgeons Pakistan* 2019; 29: 702–705.

25. Kabut J., Kondera-Anasz Z.Z., Sikora J., Mielczarek-Palacz A. Levels of complement components iC3b, C3c, C4, and SC5b-9 in peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2007; 88: 1298–1303.

26. Signorile P.G., Baldi A. Supporting evidences for potential biomarkers of endometriosis detected in peripheral blood. *Journal Data in Brief* 2015; 5: 971–974.
27. Steele R.W., Dmowski W.P., Marmer D., Immunologic J. Aspects of human endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 1984; 6: 33–36.
28. Matalliotakis I., Neonaki M., Prokopakis P., Koumantakis E. Auto-immunity in infertile patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynecology (Labore)* 1994; 14: 114–115.
29. Meek S.C., Hodge D.D., Musich J.R. Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1988; 158: 1365–1373.
30. Wolfler M.M., Meinbold-Heerlein I.M., Sobngen L., Rath W., Knüchel R., Neulen J., Maass N., Henkel C. Two-dimensional gel electrophoresis in peritoneal fluid samples identifies differential protein regulation in patients suffering from peritoneal or ovarian endometriosis. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 2764–2768.
31. Riley C.F., Moen M.H., Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 86: 877–881.
32. Aslan C., Ak H., Askar N., Ozkaya A.B., Ergenoglu A.M., Yeniel A.O. et al. Overexpression of complement C5 in endometriosis. *Clinical Biochemistry* 2014; 47: 496–498.
33. Kavoussi S.K., Mueller M.D., Lebovic D.I. Expression of mannose-binding lectin in the peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Fertility and Sterility* 2006; 85: 1526–1528.
34. Kruse C., Steffensen R., Nielsen H.J., Jensenius J.C. Mannan-binding lectin polymorphisms and serum levels in patients with endometriosis. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 181: 256–258.
35. Suryawanshi S., Huang X., Elishaev E., Budiu R.A., Zhang L., Kim S.H., Donnellan N., Mantia-Smaldone G., Ma T., Tseng G., Lee T., Mansuria S., Edwards R.P., Vlad A.M. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 6163–6174.
36. Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Kudryavtseva E.V., Islamidi D.K., Geets A.V. Significance of the composition of peritoneal fluid in the genesis of infertility in women with ovarian endometriosis. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* 2022; 19 (2): 82–94.
37. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemieke Nap, Katrine Petersen, Ertan Saridogan, Carla Tomassetti, Nebalennia van Hanegem, Nicolas Vulliamoz, Nathalie Vermeulen. Nathalie Vermeulen. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* 2022; 2022.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 12.12.2022

Одобрена: 15.01.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Чижова, А.В. Система комплемента и эндометриоз: что нового? Обзор литературы / А.В. Чижова, Я.А. Мангилева, Е.В. Кудрявцева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 56–64. DOI: 10.17816/pmj40256-64

Please cite this article in English as: Chizhova A.V., Mangileva Ya.A., Kudryavtseva E.V. Complement system and endometriosis: what's new? Literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 56–64. DOI: 10.17816/pmj40256-64

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.24-002+616.154: 577.175.446+612.127.2]-074

DOI: 10.17816/pmj40265-77

АССОЦИИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОГО ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ТЕСТА НА ПРОКАЛЬЦИТОНИН И ПОКАЗАТЕЛЕЙ САТУРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

С.С. Байрамова¹, О.В. Цыганкова^{1,2*}, К.Ю. Николаев¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск,

²Новосибирский государственный медицинский университет, Россия

ASSOCIATIONS BETWEEN INDICATORS OF NEW SEMI-QUANTITATIVE EXPRESS-TEST FOR PROCALCITONIN AND INDICATORS OF SATURATION IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

S.S. Bairamova¹, O.V. Tsygankova^{1,2*}, K.Yu. Nikolaev¹

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk,

²Novosibirsk State Medical University, Russian Federation

© Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., 2023

тел. + 7 983 323 95 81

e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

[Байрамова С.С. – младший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, ORCID: 0000-0002-4488-2493; Цыганкова О.В. (*contactное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0207-7063; Николаев К.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

© Bairamova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., 2023

tel. + 7 983 323 95 81

e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

[Bairamova S.S. – junior researcher, Laboratory of Emergency Therapy, ORCID: 0000-0002-4488-2493; Tsygankova O.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, senior researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Researches of Therapeutic Diseases, ORCID: 0000-0003-0207-7063; Nikolaev K.Yu. – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

Цель. Оценить ассоциации показателей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин и уровней сатурации у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией.

В связи с высокими темпами роста заболеваемости тяжелой внебольничной пневмонией, влекущей инвалидизацию трудоспособного населения и уносящей тысячи жизней, возникает потребность в ранней верификации степени тяжести и своевременном начале лечения. Традиционные клинические, рентгенологические, лабораторные и бактериологические критерии воспалительных реакций (лихорадка, нарастание легочной инфильтрации, лейкоцитоз, выявление в мокроте или гемокультурах потенциальных возбудителей) не являются специфичными для пневмонии. Сходные клинико-рентгенологические проявления могут также отмечаться при других патологических состояниях, например, при ателектазе, инфаркте легкого, застойной сердечной недостаточности, а также остром респираторном дистресс-синдроме.

В связи с этим изучение новых диагностических маркеров внебольничной пневмонии является актуальным направлением в современной терапевтической диагностике. Являясь быстрым и высокочувствительным методом, экспресс-тест на прокальцитонин способен стать ценным прогностическим маркером тяжелого течения внебольничной пневмонии. Интерес вызывает связь прокальцитонина с показателем, ассоциированным с дыхательной недостаточностью – уровнем сатурации.

Материалы и методы. В одномоментном сравнительном исследовании участвовало 123 пациента, госпитализированных в стационар с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония». В первые сутки с момента поступления всем пациентам проведено общеклиническое обследование, обзорная рентгенография органов грудной клетки, а также при помощи полуколичественного экспресс-теста определен уровень прокальцитонина плазмы и уровень сатурации. Пациенты были разделены на две группы: с сатурацией $< 94\%$ ($n = 43$) и $\geq 94\%$ ($n = 80$). Группа пациентов с меньшими показателями сатурации состояла из 23 (53,5 %) женщин и 20 (46,5 %) мужчин. Группа пациентов с показателями сатурации $\geq 94\%$ состояла из 42 (52,5 %) женщин и 38 (47,5 %) мужчин. Средний возраст включенных составил $56,7 \pm 19,1$ и $45,6 \pm 20,7$ г. ($M \pm SD$) соответственно, $p = 0,005$. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты. У больных с низкими значениями сатурации ($< 94\%$) отмечались более высокие показатели ЧСС ($p = 0,001$) и ЧДД ($p = 0,001$), а уровни эритроцитов ($p = 0,001$), гемоглобина ($p = 0,003$) и альбумина ($p = 0,001$) были существенно ниже, чем у пациентов с более высокими показателями сатурации $\geq 94\%$. Для больных с признаками дыхательной недостаточности и показателями сатурации $< 94\%$ характерным оказалось более выраженное повышение уровня экспресс-теста на прокальцитонин ($p = 0,001$). По данным регрессионного анализа показатели экспресс-теста на прокальцитонин ≥ 2 нг/мл на 13,8 % (ДИ 1,5–131,3), возраст на 3 %, а ЧСС на 11 % повышают риск низкой сатурации у больных с внебольничной пневмонией.

Выводы. Низкие значения сатурации крови кислородом ($< 94\%$) у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией прямо ассоциированы с высокими значениями нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин (более 2 нг/мл), что может быть использовано для индивидуальной стратификации риска.

Ключевые слова. Прокальцитонин, прокальцитонин экспресс-тест, внебольничная пневмония, сатурация, дыхательная недостаточность.

Objective. To evaluate the associations between the indicators of a new semi-quantitative express-test for procalcitonin and saturation levels in hospitalized patients with community-acquired pneumonia.

Due to a high rate of growth of the incidence of severe community-acquired pneumonia, which leads to disability of the working population and claims thousands of lives, there is a need for early verification of the severity degree and a timely initiation of treatment. Traditional clinical, radiologic, laboratory and bacteriological criteria for inflammatory reactions (fever, increased pulmonary infiltration and leukocytosis, detection of potential pathogens in sputum or hemocultures) are not specific for pneumonia. Similar clinical and radiologic manifestations can also be noted in other pathological conditions, for example, in atelectasis of the lung, lung infarction, congestive heart failure, as well as acute respiratory distress syndrome. In this regard, the study of new diagnostic markers of community-acquired pneumonia is an actual direction in modern therapeutic diagnostics. Being a fast and highly sensitive method, the

express test for procalcitonin can be a valuable predictive marker for the severe course of community-acquired pneumonia. Of interest is the relationship of procalcitonin with an indicator reflecting the presence of respiratory failure – the level of saturation.

Materials and methods. A single-stage comparative study involved 123 patients admitted to the hospital with a confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia. On the first day after admission to the hospital, all patients underwent a general clinical examination, an overview X-ray of the chest organs, and determination of the plasma procalcitonin level using a semi-quantitative express-test as well as the saturation level. According to the results of the examination, the patients were divided into two groups: patients with saturation < 94 % ($n = 43$), and patients with saturation ≥ 94 % ($n = 80$). The group of patients with saturation values < 94 % consisted of 23 (53.5 %) women and 20 (46.5 %) men. The group of patients with saturation values ≥ 94 % consisted of 42 (52.5 %) women and 38 (47.5 %) men. The mean age of the patients was 56.7 ± 19.1 and 45.6 ± 20.7 ($M \pm SD$) years, respectively, $p = 0.005$. Statistical processing of the obtained data was carried out using the SPSS 13.0 software package.

Results. Patients with low saturation values (< 94 %) had higher heart rate ($p = 0.001$) and respiratory rate ($p = 0.001$), and the levels of erythrocytes ($p = 0.001$), hemoglobin ($p = 0.003$) and albumin ($p = 0.001$) were significantly lower than in patients with higher saturation levels ≥ 94 %. For patients with signs of respiratory failure and saturation indices < 94 %, a more pronounced increase in the level of express-test for procalcitonin was characteristic ($p = 0.001$). According to regression analysis, the express-test for procalcitonin ≥ 2 ng/ml by 13.8 % (CI 1.5–131.3), age by 3 %, and heart rate by 11 % increase the risk of low saturation in patients with community-acquired pneumonia.

Conclusion. Low values of blood oxygen saturation < 94 % in hospitalized patients with community-acquired pneumonia are directly associated with high values of the new semi-quantitative express-test for procalcitonin (more than 2 ng/ml), that can be used for individual risk stratification.

Keywords. Procalcitonin, procalcitonin express-test, community-acquired pneumonia, saturation, respiratory distress.

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является четвертой по значимости причиной смерти во всем мире [1]. В России за 2018 г. показатель заболеваемости ВП составил 492,2 на 100 тыс. населения против 413,2 в 2017 г., намечена тенденция (19,1 %) к росту числа заболевших ВП; смертность при ВП превышает 12 % [2]. Практически каждый пятый пациент, госпитализированный с ВП, нуждается в интенсивной терапии [3]. Несмотря на то, что более 75 % госпитализированных пациентов с ВП достигают клинического улучшения, через год после госпитализации возможен летальный исход одного из двух пациентов с клинически неблагоприятным течением (смертность в течение года составляет до 51 %) [4].

Одной из причин отсутствия тенденции к улучшению исходов ВП является недо-

оценка тяжести состояния больного при поступлении в стационар вследствие недостаточности изученных вопросов прогнозирования осложненного течения заболевания на ранних этапах [5]. С этой целью неоднократно предпринимались попытки создания шкалы клинической оценки риска, например, CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age) [6], CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age) [7], PSI (Pneumonia Severity Index) [8], но, несмотря на удобство использования, ни одна из шкал не продемонстрировала достаточной точности прогнозирования [9].

Известно, что ВП сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие биомаркеры определяют патогенетические механизмы развития заболевания, играют важную роль в течение пневмонии, и их концентрация повышается в крови до выра-

женных клинических проявлений [5]. Одним из самых ранних, но по-прежнему широко применяемых биомаркеров бактериальной инфекции, в частности ВП, является СРБ (С-реактивный белок) – белок острой фазы воспаления. Несмотря на доступность определения, СРБ имеет ряд существенных недостатков – зарегистрировать высокие значения СРБ можно не ранее чем через 12 ч от начала заболевания, к тому же СРБ не является специфическим маркером ВП, повышаясь при ряде других состояний – злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях и многих вирусных инфекциях [10–12].

По мнению ряда авторов, прокальцитонин (ПКТ) является одним из наиболее значимых маркеров, отражающих тяжесть бактериальной инфекции [13; 14]. ПКТ стал известен как потенциальный предиктор бактериальной инфекции при сепсисе и менингите еще в 2000 г. [15; 16]. Многочисленные исследования, включавшие преимущественно пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, продемонстрировали высокую прогностическую ценность повышения ПКТ при бактериальной инфекции в сравнении с концентрацией СРБ и числом лейкоцитов [17; 18]. Немаловажно, что при вирусной инфекции уровень ПКТ не достигает высоких значений, что связывают с ингибирующим влиянием интерферона-гамма на выработку ПКТ [19]. Широкое распространение определения уровня ПКТ получило также в связи с исследованиями, продемонстрировавшими его быстрый ответ на инфекцию: через 2–3 ч после начала заболевания начиналась выработка ПКТ, а максимальный результат достигался через 6 ч [20].

Период полураспада ПКТ составляет 22–35 ч, что позволяет отследить снижение показателей при улучшении состояния пациента [21]. Оценка тяжести внебольничной пневмонии не ограничивается определением в сыворотке крови уровней СРБ и ПКТ,

в настоящее время активно изучаются такие биомаркеры, как лактатдегидрогеназа [22; 23], проадреномедуллин [24], ангиопоэтин-1/-2 [25], пресепсин [26], MHLA-DR (моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген-DR) [27], но они пока не получили столь широкого распространения. Вместе с тем в научной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные определению диагностического значения ПКТ в сравнении с другими маркерами воспаления у больных ВП [28]. Нами не найдено работ, посвященных изучению ассоциаций между ПКТ и сатурацией у больных с ВП. В связи с этим оценка ПКТ экспресс-теста как маркера, отражающего наличие дыхательной недостаточности у больных с ВП, имеет большое практическое значение.

Цель исследования – оценка ассоциаций показателей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин и показателей сатурации у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 123 последовательных пациента, госпитализированных в стационар с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония». В исследование включены пациенты обоих полов старше 18 лет, не получавшие антибактериальную терапию на догоспитальном этапе. Медиана (*Me*) от начала заболевания составляла 7 дней [нижний квартиль – 4; верхний квартиль – 10 дней]. У всех участников исследования получено добровольное информированное согласие. Критерии исключения: острые и / или обострение хронического инфекционного заболевания на момент включения в исследование, верифицированное онкологическое заболевание, аллергические заболевания органов дыхательной системы, «стрессовая»

гипергликемия, предиабет, сахарный диабет 1-го типа и другие более редкие типы диабета, острый коронарный синдром менее чем за полгода до включения в исследование, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака менее чем за 30 суток до включения в исследование, тяжелая степень почечной недостаточности, определяемая при значении рСКФ (СКД-EPI) менее 15 мл/мин/1,73 м², печеночная недостаточность (тяжелой степени по Чайлд – Пью, класс С), тяжелые травмы, ожоги, полостные операции менее чем за 30 суток до включения в исследование, проведение терапии антибиотиками менее чем за 30 суток до включения в исследование, беременность и период лактации, наркомания, алкоголизм.

В первые сутки с момента поступления в стационар проводилось физикальное, лабораторное, общеклиническое (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ) и рентгенологическое обследование. Обзорная рентгенография органов грудной клетки выполнена на аппарате SIEMENS (Германия). Также в первые сутки от момента госпитализации до начала антибактериальной терапии всем исследуемым определено значение ПКТ плазмы при помощи нового иммунохроматографического количественного экспресс-теста на прокальцитонин (ПКТ–ЭТ) («ПрокальцитонинТест», «БиоТест», Россия). Интерпретация результатов этого экспресс-теста осуществлялась по степени интенсивности окрашивания тестовой полосы (диапазон градуировки полос ПКТ–ЭТ от 0 до 10 нг/мл). Значения теста менее 0,5 нг/мл расценивались как отрицательные, диапазон 0,5–2 нг/мл – как «пограничные», высокими считались значения экспресс-теста более 2 нг/мл [29; 30].

Наряду с ПКТ–ЭТ определялась количественная концентрация ПКТ в плазме методом твердофазного иммуноферментного

анализа («Прокальцитонин ИФА–Бест»). Насыщение гемоглобина кислородом (сатурация) определялось при помощи пульсоксиметра Little Doctor MD300C23 (Китай). Медиана сатурации составляла 95 %, отрезная точка (нижний квартиль) составляла 94 %. Известно, что показатели сатурации ≥ 95 расцениваются как норма, значения 90–94 % – как дыхательная недостаточность (ДН) I степени, диапазон 75–89 % – ДН II степени, показатели < 75 % – ДН III степени [30]. По результатам обследования и оценки клинического статуса пациенты были разделены на две группы: с сатурацией < 94 % ($n = 43$) и ≥ 94 % ($n = 80$). Группа пациентов с показателями сатурации < 94 % состояла из 23 (53,5 %) женщин и 20 (46,5 %) мужчин. Те, у кого сатурация была ≥ 94 %, были представлены 42 (52,5 %) женщинами и 38 (47,5 %) мужчинами. Данное исследование является частью научной работы, посвященной госпитализированным пациентам с ВП, где ПКТ–ЭТ изучался в группах лиц с одно- и двусторонней пневмонией, сегментарной и полисегментарной, тяжелой и средней степени тяжести, а также в зависимости от коморбидной патологии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 13.0. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для переменных с отличным от нормального распределения применялся непараметрический U -критерий Манна – Уитни (%). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. Связи между признаками оценивались с помощью корреляционного анализа по Спирмену и множественной регрессии. При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 . Во всех процеду-

рах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБУЧЕНИЕ

Определено, что сравниваемые группы не различались по полу ($p = 0,534$), цифрам систолического и диастолического артериального давления (АД), температуре тела, уровням лейкоцитов, гематокрита, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов в общем анализе крови. Также анализ клинико-лабораторной картины не выявил различий в показателях скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, общего белка, калия, натрия, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, глюкозы, международного нормализованного отношения (МНО).

Статистически значимые различия у пациентов с различными уровнями сатурации выявлены в следующих показателях – возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), уровни эритроцитов и гемоглобина в общем анализе крови, альбумина в биохимическом анализе крови. Так, у больных с показателями сатурации $< 94\%$ возраст был выше, чем при сатурации $\geq 94\%$ ($p = 0,005$). Также у больных с низкими значениями сатурации ($< 94\%$) отмечались более высокие показатели ЧСС ($p = 0,001$) и ЧДД ($p = 0,001$), а уровни эритроцитов ($p = 0,001$), гемоглобина ($p = 0,003$), гематокрита ($p = 0,038$) и альбумина ($p = 0,001$) были существенно ниже, чем у пациентов группы сравнения. Результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований представлены в табл. 1.

Выявлено, что среди больных с ВП без дыхательной недостаточности в сравнении с теми, кто имел данное осложнение, отрицательные значения ПКТ–ЭТ регистрирова-

лись в 1,4 раза чаще – 75,0 и 53,5 % ($p = 0,001$), пограничные значения ПКТ–ЭТ – в 1,7 раза чаще – 23,8 и 14,0 % ($p = 0,001$) соответственно. Значения ПКТ–ЭТ, равные или превышающие 2 нг/мл, но менее 10 нг/мл выявлялись только у 9,3 % пациентов с ДН в нашем исследовании, в группе сравнения таких пациентов не было ($p = 0,001$). Результаты ПКТ–ЭТ, равные или более 10 нг/мл, фиксировались в 18 раз чаще у пациентов с ДН, чем у тех, кто ее не имел, – 23,2 и 1,2 % ($p < 0,001$) соответственно. Количественные значения ПКТ ожидаемо оказались выше у пациентов с ДН – 0,13 [0,04; 6,3] и 0,09 [0,0; 0,29] % ($p = 0,016$). Результаты представлены в табл. 2.

Для определения наиболее значимых ассоциаций сатурации с клинико-лабораторными показателями у пациентов ВП проведен множественный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовалась бинарная переменная – наличие или отсутствие показателей сатурации $< 94\%$, в качестве независимых переменных в анализ были включены ПКТ–ЭТ ≥ 2 нг/мл, возраст, показатели гемоглобина в общем анализе крови и ЧСС. Нами получены высокие квалификационные характеристики регрессионной модели ($\chi^2 = 53,0$; $p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют, что ПКТ–ЭТ ≥ 2 нг/мл на 13,8 % (ДИ 1,5–131,3), возраст на 3 %, ЧСС на 11 % повышают вероятность наличия низкой сатурации у больных с ВП. Многофакторная модель корректно сгруппировала 82 % случаев.

В доступной литературе не обнаружено работ, посвященных изучению ассоциаций ПКТ и сатурации у больных с ВП. Исходя из того, что традиционно пульсоксиметрия проводится в целях диагностики дыхательной недостаточности (ДН), далее мы приводим результаты работ, посвященных изучению связей ПКТ и ДН. Несколько схожие

Таблица 1

Характеристика пациентов с показателями сатурации < 94 % и ≥ 94 %

Показатель	SpO ₂ < 94 %, n = 43	SpO ₂ ≥ 94 %, n = 80	p
Возраст (<i>M</i> ± <i>SD</i>), лет	56,7 ± 19,1	45,6 ± 20,7	0,005
АД систолическое, <i>Me</i> [25 %,75 %], мм рт. ст.	120,0 (110,0; 130,0)	120,0 (115,0; 130,0)	0,351
АД диастолическое, <i>Me</i> [25 %,75 %], мм рт. ст.	80,0 (70,0; 80,0)	70,0 (42,5; 70,0)	0,161
ЧСС (<i>M</i> ± <i>SD</i>), в мин	93,6 ± 12,0	82,4 ± 7,7	0,001
ЧДД, <i>Me</i> [25 %,75 %], в мин	18,0 (17,0; 19,0)	17,0 (16,0; 18,0)	0,001
Температура тела, <i>Me</i> [25 %,75 %], °C	37,5 (36,8; 38,0)	37,3 (37,0; 37,9)	0,798
Эритроциты (<i>M</i> ± <i>SD</i>), 10 ¹² /л	3,8 ± 0,6	4,2 ± 0,6	0,001
Гемоглобин (<i>M</i> ± <i>SD</i>), г/л	116,5 ± 18,9	126,3 ± 16,4	0,003
Гематокрит (<i>M</i> ± <i>SD</i>), %	36,1 ± 5,4	40,1 ± 8,7	0,038
Лейкоциты, <i>Me</i> [25 %,75 %], 10 ⁹ /л	9,1 (6,4; 14,2)	8,9 (6,5; 11,6)	0,472
Лимфоциты (<i>M</i> ± <i>SD</i>), %	18,4 ± 9,4	22,6 ± 10,8	0,230
Моноциты, <i>Me</i> [25 %,75 %], %	9,1 (6,2; 11,5)	8,9 (6,5; 10,9)	0,906
Тромбоциты, <i>Me</i> [25 %,75 %], 10 ¹² /л	182,5 (121,7; 254,0)	229,0 (164,0; 276,0)	0,038
СОЭ, <i>Me</i> [25 %,75 %], мм/ч	21,0 (12,0; 30,7)	19,0 (11,2; 34,7)	0,966
СРБ, <i>Me</i> [25 %,75 %], мг/л	9,4 (5,3; 18,0)	7,3 (3,7; 24,0)	0,669
Фибриноген, <i>Me</i> [25 %,75 %], г/л	5,0 (3,9; 6,7)	4,6 (3,8; 6,1)	0,215
Общий белок (<i>M</i> ± <i>SD</i>), г/л	67,7 ± 9,9	70,5 ± 9,8	0,164
Альбумин (<i>M</i> ± <i>SD</i>), г/л	33,6 ± 6,3	38,1 ± 4,2	0,001
Калий (<i>M</i> ± <i>SD</i>), мм/л	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,6	0,416
Натрий (<i>M</i> ± <i>SD</i>), мм/л	137,9 ± 4,8	139,4 ± 2,8	0,085
АЛТ, <i>Me</i> [25 %,75 %], ед/л	23,9 (14,6; 39,4)	19,0 (14,5; 37,4)	0,327
АСТ, <i>Me</i> [25 %,75 %], ед/л	30,3 (19,3; 49,1)	23,3 (18,5; 32,6)	0,080
Креатинин, <i>Me</i> [25 %,75 %], мкмоль/л	75,0 (66,5; 92,2)	71,0 (64,0; 82,0)	0,146
Глюкоза плазмы, <i>Me</i> [25 %,75 %], ммоль/л	5,3 (4,7; 6,2)	5,3 (4,9; 5,9)	0,972
МНО, <i>Me</i> [25 %,75 %], ед.	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	0,887

Примечание: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратами-нотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение

Таблица 2

Показатели ПКТ-ЭТ у больных с показателями сатурации < 94 % и ≥ 94 %

Показатель	SpO ₂ < 94 %, n = 43		SpO ₂ ≥ 94 %, n = 80		p
	абс.	%	абс.	%	
ПКТ-ЭТ < 0,5 нг/мл	23	53,5	60	75,0	0,001
0,5 нг/мл ≤ ПКТ-ЭТ < 2 нг/мл	6	14,0	19	23,8	0,001
2 нг/мл ≤ ПКТ-ЭТ < 10 нг/мл	4	9,3	0	0	0,001
ПКТ-ЭТ ≥ 10 нг/мл	10	23,2	1	1,2	0,001

Примечание: ПКТ-ЭТ – прокальцитонин экспресс-тест; SpO₂ – сатурация.

с нашими данными обнаружены в публикации W.H. Self et al. [30]. В проведенном многоцентровом перспективном когортном исследовании участвовало 2320 пациентов ВП. Целью исследователей была оценка рисков подключения респираторной поддержки у больных с ВП с признаками дыхательной недостаточности. По результатам данной работы установлена прямая связь между значениями ПКТ и риском респираторной поддержки у данной категории больных. Авторами установлено, что каждый прирост ПКТ на 1 нг/мл на 2 % увеличивал риск подключения респираторной поддержки. Также установлено, что при концентрации ПКТ 10 нг/мл и выше риск инвазивной респираторной поддержки пациентов с ВП составлял 22,4 %.

В публикации Е.Ю. Кочегаровой и В.П. Колосова представлено исследование, в котором изучалась прогностическая значимость ПКТ у 70 больных, госпитализированных по поводу ВП. Обнаружено, что у больных ВП, осложненной дыхательной недостаточностью, уровень ПКТ был выше в 2 раза [28]. В исследовании Y. Wang et al. (2019) изучена значимость ПКТ в оценке тяжести и прогнозе ВП. По результатам исследования определено, что уровень ПКТ прямо ассоциирован с тяжелым течением ВП, а также с летальными исходами ВП. По мнению этих исследователей, определение ПКТ в первые сутки с момента поступления в стационар является эффективным показателем оценки тяжести и прогноза ВП [31]. Представленные выше данные совпадают с результатами, полученными в нашем исследовании, и подтверждают мнение о том, что ПКТ ассоциируется с таким осложнением, как ДН, и является диагностически значимым маркером осложненного течения ВП. В нашем исследовании в клинических условиях оценен принципиально новый экспресс-тест на ПКТ и определены его возможности в прогнози-

ровании ДН у больных ВП. Выявленная ассоциация высоких уровней показателей ПКТ–ЭТ и низких показателей сатурации может способствовать оперативному и своевременному выбору тактики ведения пациентов, поступающих в стационар по поводу ВП.

Выводы

Показатели нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин («Прокальцитонин Тест») выше у пациентов с внебольничной пневмонией, признаками дыхательной недостаточности и показателями сатурации < 94 % по сравнению с теми, у кого дыхательная недостаточность отсутствует. Высокие показатели нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин, наряду с традиционными маркерами тяжести – увеличением ЧДД, увеличением ЧСС, прямо ассоциированы с внебольничной пневмонией, осложненной дыхательной недостаточностью. По данным регрессионного анализа показатели экспресс-теста на прокальцитонин ≥ 2 нг/мл на 13,8 % (ДИ 1,5–131,3), возраст на 3 %, а ЧСС на 11 % повышают риск низкой сатурации у больных внебольничной пневмонией.

Библиографический список

1. *Naghavi M., Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F. et al.* Global, regional and national age–sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. Роспотребнадзор: официальный сайт, available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277.

3. *Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F.W., Beavin L.A., Wunderink R.G., Niederman M.S., Ramirez J.A.* The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest.* 2020; 158 (3): 1008–1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
4. *Peyrani P., Arnold F.W., Bordon J., Furmanek S., Luna C.M., Cavallazzi R., Ramirez J.* Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course. *Chest.* 2020; 157 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.022.
5. *Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю.* Новый полуколичественный экспресс-тест на прокальцитонин у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2022; 6 (7): 344–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351.
6. *Patel S.* Calculated decisions: CURB-65 score for pneumonia severity. *Emerg Med Pract.* 2021; 23 (2): CD1–CD2.
7. *Jekarl D.W., Lee S., Kim M., Kim Y., Woo S.H., Lee W.J.* Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33 (9): e22996. DOI: 10.1002/jcla.22996.
8. *Covino M., Manno A., De Matteis G., Taddei E., Carbone L., Piccioni A., Simeoni B., Fantoni M., Franceschi F., Murri R.* Prognostic Role of Serum Procalcitonin Measurement in Adult Patients Admitted to the Emergency Department with Fever. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (7): 788. DOI: 10.3390/antibiotics10070788.
9. *Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M., Marshall J.C., Vincent J.L.* Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
10. *Schuetz P., Mueller B.* Procalcitonin to Guide Antibiotic Decisions-Reply. *JAMA* 2018; 320: 406–407.
11. *Schuetz P., Branche A., Mueller B.* Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy—Authors' reply. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18: 497–498.
12. *Ito A., Ishida T.* Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (9): 609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.
13. *Finch S., Keir H.R., Dicker A.J., Chalmers J.D.* The past decade in bench research into pulmonary infectious diseases: What do clinicians need to know? *Respirology.* 2017; 22 (6): 1062–1072. DOI: 10.1111/resp.13106.
14. *Pantzaris N.D., Spilioti D.X., Psaromyalou A., Koniari I., Velissaris D.* The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res.* 2018; 10 (7): 545–551. DOI: 10.14740/jocmr3458w.
15. *Velissaris D., Zareifopoulos N., Lagadinou M., Platanaki C., Tsiotsios K., Stavridis E.L., Kasartzian D.I., Pierrakos C., Karamouzos V.* Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (1): 466–479. DOI: 10.26355/eurev_202101_24416.
16. *Bobuon C.* A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (2): S146–7. DOI: 10.1007/BF02900727.
17. *Karakoulaki M., Stolz D.* Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20 (8): 2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
18. *Baek M.S., Park S., Choi J.H., Kim C.H., Hyun I.G.* Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients with Severe Pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2020; 35 (12): 1405–1410. DOI: 10.1177/0885066619826045.
19. *Mierzchala-Pasierb M., Lipińska-Gediga M.* Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019; 51 (4): 299–305. DOI: 10.5114/ait.2019.88104.
20. *Kyriazopoulou E., Liaskou-Antoniou L., Adamis G. et al.* Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in

Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203 (2): 202–210. DOI: 10.1164/rccm.202004-1201OC.

21. Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В. Потенциальные возможности мониторинга концентрации прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018; 63 (1–2): 32–37. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00013.

22. Frenzen F.S., Kutschan U., Meiswinkel N., Schulte-Hubbert B., Ewig S., Kolditz M. Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 (3): 306.e1–306.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.07.007.

23. Torres A., Cilloniz C., Blasi F. et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med.* 2018; 137: 6–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.007.

24. Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2022; 35 (2): 128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.

25. Gutbier B., Neubauß A.K., Reppe K., Ehrler C., Santel A., Kaufmann J. et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin-1 and -2 in Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (2): 220–231. DOI: 10.1164/rccm.201708-1733OC.

26. Klouche K., Cristol J.P., Devin J., Gilles V., Kuster N., Larcher R. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.

27. Zhuang Y., Li W., Wang H., Peng H., Chen Y., Zhang X. et al. Predicting the Outcomes of Subjects With Severe Community-Acquired Pneumonia Using Monocyte Human Leukocyte

Antigen-DR. *Respir Care.* 2015; 60 (11): 1635–1642. DOI: 10.4187/respcare.03953.

28. Николаев К.Ю., Цыганкова О.В., Байрамова С.С. Значимость нового полуколичественного экспресс теста на прокальцитонин в определении тяжести внебольничной пневмонии. *Медицинский алфавит* 2020; (27): 11–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-11-13.

29. Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Прогнозирование течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2010; (37): 42–46 available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovaniye-techeniya-vnebolnichnoy-pnevmonii>.

30. Гришин О.В., Гришин В.Г. Клиническое значение пульсоксиметрии у взрослых. *Медицинский алфавит* 2020; (25): 13–21. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-13-21.

31. Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J., Woodworth A., Balk R., Fakhran Sh. et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2016; 150 (4): 819–828. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.010.

32. Wang Y., Zhang S., Li L. et al. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019; 80: 53–7. DOI: 10.1016/j.archger.2018.10.005

REFERENCES

1. Naghavi M., Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional and national age–sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet.* 2017; 390 (10100): 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

2. Infekcionnaya zaboлеваemost' v Rossijskoj Federacii za yanvar' – dekabr' 2018g. Rospotrebnadzor: oficial'nyj sajt, available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277
3. Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F.W., Beavin L.A., Wunderink R.G., Niederman M.S., Ramirez J.A. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020; 158 (3): 1008–1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
4. Peyrani P., Arnold F.W., Bordon J., Furmanek S., Luna C.M., Cavallazzi R., Ramirez J. Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course. *Chest*. 2020; 157 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.022.
5. Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Y. New semi-quantitative rapid test for procalcitonin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia of varying severity. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2022; 6 (7): 344–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351 (in Russian).
6. Patel S. Calculated decisions: CURB-65 score for pneumonia severity. *Emerg Med Pract*. 2021; 23 (2): CD1–CD2.
7. L Jekarl D.W., Lee S., Kim M., Kim Y., Woo S.H., Lee W.J. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal*. 2019; 33 (9): e22996. DOI: 10.1002/jcla.22996.
8. Covino M., Manno A., De Matteis G., Taddei E., Carbone L., Piccioni A., Simeoni B., Fantoni M., Franceschi F., Murri R. Prognostic Role of Serum Procalcitonin Measurement in Adult Patients Admitted to the Emergency Department with Fever. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (7): 788. DOI: 10.3390/antibiotics10070788.
9. Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M., Marshall J.C., Vincent J.L. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
10. Schuetz P., Mueller B. Procalcitonin to Guide Antibiotic Decisions-Reply. *JAMA* 2018; 320: 406–407.
11. Schuetz P., Branche A., Mueller B. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy—Authors' reply. *Lancet Infect. Dis*. 2018; 18: 497–498.
12. Ito A., Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (9): 609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.
13. Finch S., Keir H.R., Dicker A.J., Chalmers J.D. The past decade in bench research into pulmonary infectious diseases: What do clinicians need to know? *Respirology*. 2017; 22 (6): 1062–1072. DOI: 10.1111/resp.13106.
14. Pantzaris N.D., Spilioti D.X., Psaromyiou A., Koniari I., Velissaris D. The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res*. 2018; 10 (7): 545–551. DOI: 10.14740/jocmr3458w.
15. Velissaris D., Zareifopoulos N., Lagadinou M., Platanaki C., Tsiotsios K., Stavridis E.L., Kasartzian D.I., Pierrakos C., Karamouzos V. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (1): 466–479. DOI: 10.26355/eurrev 202101_24416.
16. Bobuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (2): S146–7. DOI: 10.1007/BF02900727.
17. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20 (8): 2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
18. Baek M.S., Park S., Choi J.H., Kim C.H., Hyun I.G. Mortality and Prognostic Prediction in Very Elderly Patients with Severe Pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2020; 35 (12): 1405–1410. DOI: 10.1177/0885066619826045.
19. Mierzbala-Pasierb M., Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procal-

citonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019; 51 (4): 299–305. DOI: 10.5114/ait.2019.88104.

20. Kyriazopoulou E., Liaskou-Antoniou L., Adamis G. et al. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203 (2): 202–210. DOI: 10.1164/rccm.202004-1201OC (in Russian).

21. Lazareva N.B., Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Shikh E.V. Potential Possibilities of Monitoring the Procalcitonin Concentration During Antibacterial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy.* 2018; 63 (1–2): 32–37. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00013.

22. Frenzen F.S., Kutschan U., Meiswinkel N., Schulte-Hubbert B., Ewig S., Kolditz M. Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 (3): 306.e1–306.e6. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.07.007.

23. Torres A., Cilloniz C., Blasi F. et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med.* 2018; 137: 6–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.007.

24. Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2022; 35 (2): 128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.

25. Gutbier B., Neubauf A.K., Reppe K., Ehrler C., Santel A., Kaufmann J. et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin-1 and -2 in Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (2): 220–231. DOI: 10.1164/rccm.201708-1733OC.

26. Klouche K., Cristol J.P., Devin J., Gilles V., Kuster N., Larcher R. et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin)

for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.

27. Zhuang Y., Li W., Wang H., Peng H., Chen Y., Zhang X. et al. Predicting the Outcomes of Subjects With Severe Community-Acquired Pneumonia Using Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR. *Respir Care.* 2015; 60 (11): 1635–42. DOI: 10.4187/respcare.03953.

28. Nikolaev K.Yu., Tsygankova O.V., Bayramova S.S. Significance of the new semi-quantitative rapid procalcitonin test in determining the severity of community-acquired pneumonia. *Medicinskij alfavit = Medical alphabet.* 2020; (1): 11–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-11-13 (in Russian).

29. Kochegarova E.Yu., Kolosov V.P. Prognostication of community-acquired pneumonia course. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2011; (40): 48–51, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-techniya-vnebolnichnoy-pnevmonii> (in Russian).

30. Grishin O.V., Grishin V.G. Clinical use of pulse oximetry in adults. *Medicinskij alfavit = Medical alphabet.* 2020; (25): 13–21. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-13-21 (in Russian).

31. Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J., Woodworth A., Balk R., Fakhran Sh. et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2016; 150 (4): 819–828. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.010.

32. Wang Y., Zhang S., Li L. et al. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019; 80: 53–57. DOI: 10.1016/j.archger.2018.10.005

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН по Государственному заданию «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их

диагностике, профилактике и лечению» рег. № 122031700094-5.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 21.01.2023

Одобрена: 10.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Байрамова, С.С. Ассоциации показателей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин и показателей сатурации у пациентов с внебольничной пневмонией / С.С. Байрамова, О.В. Цыганкова, К.Ю. Николаев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 65–77. DOI: 10.17816/pmj40265-77

Please cite this article in English as: Bairamova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu. Associations between indicators of new semi-quantitative express-test for procalcitonin and indicators of saturation in patients with community-acquired pneumonia. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 65-77. DOI: 10.17816/pmj40265-77

Научная статья

УДК 616.366-089.87-06-07: 616.36-008.813.5-073.213

DOI: 10.17816/pmj40278-82

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ЖЕЛЧЕОТТОКА МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОЙ ГЕПАТОБИЛИСЦИНТИГРАФИИ

М.В. Репин¹*, В.Ю. Микрюков²

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

²Пермская клиническая медсанчасть № 1, Россия

QUANTITATIVE ASSESSMENT OF BILE OUTFLOW DISTURBANCES BY DYNAMIC HEPATOBILISCI NTIGRAPHY

M.V. Repin¹*, V.Yu. Mikryukov²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Clinical Hospital № 1, Russian Federation

Цель. Определить характерные виды желчеоттока у больных после холецистэктомии на основе количественной оценки функционального состояния печени и желчевыводящих путей методом гепатобилисцинтиграфии.

Материалы и методы. У 109 пациентов была проведена динамическая гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ) на гамма-камере Segams 9100 после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc-бромезида в дозе 1,1 МБк/кг массы тела в течение 90 мин с применением желчегонного завтрака (100 мл 8%-ного йогурта) на 45-й мин исследования. Предложены оригинальные показатели для определения функционального состояния желчевыводящих путей.

Результаты. На основе полученных данных представлены критерии, характеризующие три типа желчеоттока.

Выводы. Гепатобилисцинтиграфия является физиологичным и объективным методом оценки динамики оттока желчи, особенно у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Среди функциональных расстройств после холецистэктомии преобладает недостаточность сфинктера Одди.

Ключевые слова. Гепатобилисцинтиграфия, желчегонный тест, желчеотток, сфинктер Одди.

Objective. To determine the characteristic types of bile outflow in patients after cholecystectomy based on a quantitative assessment of the functional state of the liver and bile ducts using hepatobiliscintigraphy.

Materials and methods. 109 patients with functional disorders after cholecystectomy underwent a dynamic hepatobiliscintigraphy (GBSG) on a Segams 9100 gamma camera after the intravenous administration

© Репин М.В., Микрюков В.Ю., 2023

e-mail: max_repin@inbox.ru

тел. +7 902 808 43 97

[Репин М.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Микрюков В.Ю. – кандидат медицинских наук, врач-хирург].

© Repin M.V., Mikryukov V.Yu., 2023

e-mail: max_repin@inbox.ru

tel. +7 902 808 43 97

[Repin M.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor of the Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Mikryukov V.Y. – Candidate of Medical Sciences, surgeon].

of a radiopharmaceutical (RP) ^{99m}Tc -bromeside in the dose of 1.1 MBq/kg of the body weight for 90 minutes using a choleretic breakfast (100 ml – 8 % yogurt) at the 45th minute of the study. Original indicators to determine the functional state of the biliary tract were proposed.

Results. Based on the data obtained, criteria characterizing 3 types of bile outflow are presented.

Conclusions. Hepatobiliary scintigraphy is a physiological and objective method for assessing the dynamics of bile outflow, especially in patients with postcholecystectomy syndrome. Among the functional disorders after cholecystectomy, there predominates insufficiency of the Oddi's sphincter.

Keywords. Hepatobiliary scintigraphy, choleretic test, bile flow, Oddi's sphincter.

ВВЕДЕНИЕ

Когда у пациентов, ранее перенесших холецистэктомию, появляются приступы боли в правом подреберье, желтуха и к тому же признаки системной воспалительной реакции, то клиническая ситуация, как правило, ясна. Достаточно провести ряд стандартных исследований, и диагноз холелитиаза или стеноза папиллы будет установлен. Но существует многочисленная группа пациентов после холецистэктомии (30–40 %) с весьма неопределенными симптомами и диспепсическими расстройствами. У большинства из них отсутствуют клинические и лабораторные признаки холестаза, но оценка характера желчеоттока является неотъемлемой задачей диагностической программы. Чаще всего судят по косвенным признакам, таким как дилатация протоковой системы на ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии. Однако после холецистэктомии расширение гепатикохоледоха наблюдается как закономерная, компенсаторная реакция на утраченную резервуарную функцию желчного пузыря, что вызывает трудности интерпретации клинических проявлений, особенно при сочетанных расстройствах органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Рентгеноконтрастные методы, например, ретроградная холангиопанкреатография, весьма инвазивны. Многие авторы в качестве неинвазивной диагностики предлагают динамическую гепатобилисцинтиграфию (ГБСГ), однако существуют разногласия в отношении специфичности и чув-

ствительности метода, связанные с особенностями функциональных тестов и оценки динамики желчеоттока [1–3]. Поэтому разработка неинвазивных тестов, расширяющих возможности дифференциальной диагностики функциональных нарушений желчеоттока после холецистэктомии, является актуальной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

109 пациентам с функциональными расстройствами после холецистэктомии была проведена динамическая ГБСГ на гамма-камере Segams 9100 с использованием радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc -бромезида в дозе 1,1 МБк/кг веса в течение 90 мин с применением желчегонного завтрака (100 мл – 8%-ного йогурта) на 45-й мин исследования. Количественную обработку показателей проводили с помощью программы «Сцинтипро» путем выделения «зон интереса» и построения кривых в координатах «активность/время». Определяли следующие показатели функционирования печени и желчевыводящих путей: 1) показатели поглотительной функции печени: время клиренса крови ($T_{\text{клир, мин}}$), время максимального накопления печени ($T_{\text{мах печ, мин}}$); 2) показатель выделительной функции печени – время полувыведения ($T_{1/2 \text{ печ, мин}}$); 3) показатели функции сфинктера Одди: время появления РФП в кишечнике ($T_{\text{киш, мин}}$), время максимального накопления изотопа в холедохе ($T_{\text{мах хол, мин}}$), период полувыведения холедоха ($T_{1/2 \text{ хол, мин}}$).

О характере желчеоттока делали заключение после максимального накопления РФП в холедохе ($T_{\text{max холл, мин}}$), за которым начиналось поступление изотопа в кишку. Этот момент расценивался как раскрытие сфинктера Одди (СО). Критерием нормального функционального состояния сфинктера Одди и своевременного опорожнения холедоха считали момент наступления $T_{\text{max хол}}$ с 45-й по 52-ю минуты исследования, в течение 7 мин латентного периода после желчегонного завтрака.

При отношении времени приема желчегонного завтрака к времени появлению максимальной активности РФП в зоне общего желчного протока ($T_{\text{max хол, мин}}$) более 1 ед. диагностировали недостаточность сфинктера Одди. Показатель недостаточности сфинктера Одди рассчитывали по формуле:

$$N = x/y,$$

где N – индекс недостаточности сфинктера Одди; x – время приема желчегонного завтрака; y – время максимальной активности РФП в зоне общего желчного протока. При превышении показателя выше указанной пороговой величины диагностировалась недостаточность сфинктера Одди [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из результатов предварительных клинических и инструментальных исследований, у всех пациентов была установлена функциональная причина постхолецистэктомических расстройств. По данным ГБСГ печеночная дисфункция установлена у 36 (33 %) пациентов, причем у 10 (9 %) из них выявлено снижение как поглотительной, так и выделительной функций гепатоцитов ($T_{\text{max печ}} > 12$ мин, $T_{1/2 \text{ печ}} > 35$ мин).

Сопоставление $T_{\text{max хол}}$ с временем желчегонного завтрака позволило выделить три типа желчеоттока: нормальный, холестатический и преждевременный (таблица).

Нормальный тип желчеоттока (своевременное начало эвакуации изотопа из холедоха) наблюдали у 21 (19,2 %) больного. Опорожнение холедоха у них начиналось сразу или в течение 7 мин после желчегонного теста, что свидетельствовало о нормальной сократительной способности сфинктера Одди. $T_{\text{max хол}}$ у всех пациентов с нормальным желчеоттоком совпадало по времени с желчегонным тестом или регистрировалось в течение латентного периода (45–52 мин исследования). Вместе с тем, несмотря на удовлетворительные показатели

Показатели гепатобилиосцинтиграфии в зависимости от времени начала эвакуации изотопа из холедоха

Тип желчеоттока по результатам ГБСГ	Показатель				
	$T_{\text{max холедоха}}, \text{ мин}$	$TS_{\text{холедоха}}, \text{ мин}$	$T_{\text{кишечника}}, \text{ мин}$	$T_{\text{max печени}}, \text{ мин}$	$TS_{\text{печени}}, \text{ мин}$
Нормальный, $n = 21$	$45,9 \pm 1,8$	$27,7 \pm 13,9$	$27,7 \pm 10,2$	$16,4 \pm 4,1$	$21,9 \pm 5,2$
Холестатический, $n = 8$	$66,6 \pm 17,4$	$89,3 \pm 53,4$	$31,2 \pm 12,2$	$19,7 \pm 3,9$	$37,5 \pm 15,6$
Преждевременный (недостаточность СО), $n = 80$	$32,9 \pm 6,8$	$26,4 \pm 10,8$	$18,4 \pm 5,9$	$13,9 \pm 3,2$	$23,9 \pm 5,9$

Примечание: различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с показателями больных с нормальным желчеоттоком по результатам ГБСГ.

пассажа желчи, у 11 (52 %) больных установлены нарушения поглотительной функции печени, а у 2 (9,5 %) – выявлено нарушение как поглотительной, так и выделительной функции печени. $T_{1/2 \text{ хол}}$ у всех пациентов, за исключением одного случая, соответствовал нормальным значениям (< 50 мин) и варьировался от 9 до 45 мин ($27,7 \pm 13,9$ мин), что подтверждало отсутствие препятствий для оттока желчи у пациентов этой группы.

Холестатический тип желчеоттока характеризовался динамикой РФП, при которой $T_{\text{max хол}}$ у 8 (7,3 %) пациентов наступало позднее 52-й мин от начала исследования. У 6 пациентов $T_{1/2 \text{ хол}}$ колебалось от 72 до 160 мин и среднем составило $117,8 \pm 48,4$ мин, что свидетельствовало не только о позднем, но и замедленном поступлении желчи в кишку. Лишь у 2 (25 %) больных с холестатическим типом желчеоттока $T_{1/2 \text{ хол}}$ не превышало 50 мин. У всех больных с холестатическим типом динамики РФП установлены разной степени функциональные нарушения печени.

Преждевременный тип желчеоттока из холедоха ($T_{\text{max хол}}$ ранее 45 мин) был установлен у 80 (72 %) больных. Для них было характерно ускоренное поступление изотопа из общего желчного протока в кишку, которое начиналось до проведения желчегонного теста. $T_{1/2 \text{ хол}}$ у этих пациентов составило $26,4 \pm 10,8$ мин и было достоверно короче, чем у пациентов с холестатическим типом ($89,3 \pm 53,4$ мин; $p = 0,043$), но достоверно не отличалось от пациентов с нормальным желчеоттоком ($27,7 \pm 13,9$ мин). Нарушения поглотительной функции печени установлены у 2 (2,5 %) больных, выделительной – у 2 (2,5 %), и у 4 (5 %) – выявлено нарушение как поглотительной, так и выделительной функции печени.

У 14 (17,5 %) с преждевременным типом желчеоттока ранее были выполнены дренирующие операции на холедохе (у 10 – папиллотомия, у 2 – холедоходуоденоаносто-

моз, у 2 – их сочетание). При исследовании на экране монитора замечали, что небольшие порции РФП поступали в кишку уже через 12–15 мин после внутривенного введения, не превышая 20 % фоновой активности, при этом $T_{\text{киш}}$ составило $17,6 \pm 0,8$ мин и было меньше, чем в группе пациентов с нормальным типом желчеоттока ($p = 0,0035$). Во всех случаях у больных после операции по коррекции желчеоттока $T_{\text{max хол}}$ наступало раньше 45 мин (желчегонный тест) – в интервале от 19 до 43 мин и в среднем составило $30,9 \pm 7,5$ мин. $T_{1/2 \text{ хол}}$ колебалось от 9 до 45 мин, и у некоторых больных к 45-й мин исследования холедох на сцинтиграммах практически не визуализировался. На основании этих данных мы сделали заключение о нарушении замыкательной функции, недостаточности сфинктера Одди.

Выводы

Гепатобилисцинтиграфия является физиологичным, объективным методом диагностики нарушений желчеоттока, особенно у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Среди функциональных расстройств после холецистэктомии преобладает недостаточность сфинктера Одди.

Библиографический список

1. Cicala M., Habib F.I., Vavassori P., Pallotta N., Schillaci O., Costamagna et al. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with spincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy. Gut. 2002; 50: 665–668.
2. Кузнецов Н.А., Соколов А.А., Аккуратова А.Ю., Касимов А.О., Курмаев Ю.А., Артемкин Э.Н. Динамическая гепатобилисцинтиграфия с медикаментозной пробой в диагностике патологии большого дуоде-

нального сосочка. Вестник Российского государственного медицинского университета 2006; 6: 31–35.

3. Madacsy L., Middelfart H.V., Matzen P. Quantitative hepatobiliary scintigraphy and endoscopic sphincter of Oddi manometry in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: assessment of flow-pressure relationship in the biliary tract. *World J. Gastroenterol.* 2007; 12 (7); 777–786.

4. Репин М.В., Попов А.В., Микрюков В.Ю., Вагнер Т.Е. Способ диагностики недостаточности сфинктера Одди: патент РФ на изобретение № 2525210. Официальный бюллетень федерал. службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Федерал. ин-т пром. собственности». М.: Изобрет. полез. модели 2014; 22.

REFERENCES

1. Cicala M., Habib F. I., Vavassori P., Pallotta N., Schillaci O., Costamagna et al. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with spincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy. *Gut* 2002; 50: 665–668.

2. Kuznetsov N.A., Sokolov A.A., Akkuratova A.J., Kasimov A.O., Kurmaev J.A., Artemkin E.N. Dinamicheskaja gepatobilistsinti-

grafiia s medikamentoznoi proboi v diagnose-tike patologii bolshogo duodenalnogo sosochka. *Vestnik Rossiiskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universitet* 2006; 6: 31–35 (in Russian).

3. Madacsy L., Middelfart H. V., Matzen P. Quantitative hepatobiliary scintigraphy and endoscopic sphincter of Oddi manometry in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction assessment of flow-pressure relationship in the biliary tract. *World J Gastroenterol.* 2007; 7: 777–786.

4. Repin M.V., Popov A.V., Mikriukov V.IU. Vagner T.E. Sposob diagnostiki nedostatochnosti sfinktera Oddi. Patent RF na izobretenie 2525210 Ofitsialnyi biulleten federal sluzhby po intellektualnoi sobstvennosti Rospatent Federal in-t prom sobstvennosti. Moscow: Izobret polez modeli 2014; 22 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 07.04.2023

Одобрена: 12.04.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Репин, М.В. Количественная оценка нарушений желчеоттока методом динамической гепатобилисцинтиграфии / М.В. Репин, В.Ю. Микрюков // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 78–82. DOI: 10.17816/pmj40278-82

Please cite this article in English as: Repin M.V., Mikryukov V.Yu. Quantitative assessment of bile out-flow disturbances by dynamic hepatobiliscintigraphy. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 78-82. DOI: 10.17816/pmj40278-82

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 618.11-006.6-084

DOI: 10.17816/pmj40283-91

ЗНАЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

М.М. Падруль¹, Н.В. Статных^{1*}, Е.Г. Кобаидзе¹, В.Ю. Галанова²

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

² Клиническая районная больница Свердловского района, г. Пермь, Россия

IMPORTANCE OF REGULAR PREVENTIVE EXAMINATIONS IN EARLY DIAGNOSTICS OF OVARIAN CANCER

M.M. Padrul¹, N.V. Statnykh^{1*}, E.G. Kobaidze¹, V.Yu. Galanova²

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University,

² Clinical District Hospital of Sverdlovsk Region, Perm, Russian Federation

Цель. Показать значение регулярности профилактических осмотров в ранней диагностике рака яичников. Злокачественные опухоли яичников занимают по частоте встречаемости третье место среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки, но по показателям смертности опережают их. Выявление заболевания на поздних стадиях приводит к тому, что пятилетняя выживаемость в Европе и России достигает только 17 %.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Пермский краевой онкологический диспансер». В нем приняли участие 50 пациенток в воз-

© Падруль М.М., Статных Н.В., Кобаидзе Е.Г., Галанова В.Ю., 2023

тел. +7 42 239 30 48

e-mail: nasarasha@yandex.ru

[Падруль М.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1; Статных Н.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1; Кобаидзе Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1; Галанова В.Ю. – врач участковый-терапевт].

© Padrul M.M., Statnykh N.V., Kobaidze E.G., Galanova V.Yu., 2023

tel. +7 342 239 30 48

e-mail: nasarasha@yandex.ru

[Padrul M.M. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1; Statnykh N.V. (*contact person) – Candidate of medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1; Kobaidze E.G. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1; Galanova V.Yu. – district doctor, therapist].

расте от 45 до 77 лет, прооперированных по поводу рака яичников с различными стадиями заболевания. Использовались следующие методы: сбор жалоб и анамнеза, изучение амбулаторных карт и историй болезни, оценка морфологических заключений.

Результаты. По данным анамнеза все пациентки представляли группу риска по раку яичников. Ежегодный профилактический осмотр гинеколога проводился у 40 % пациенток, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполнялось в 28 % случаев. Самой малочисленной – 10 % пациенток – была группа с I стадией заболевания и бессимптомным течением патологии, проходившая профилактические осмотры и УЗИ в 100 % случаев. Наибольшее количество пациенток было с III стадией – 40 %, ежегодные профилактические осмотры были проведены у 20 % женщин этой группы без выполнения УЗИ органов малого таза. В 64 % случаев выявлено позднее обращение к врачам – спустя год и более после появления симптомов заболевания. Больные с III и IV стадией заболевания находились в постменопаузе, были неработающими и проживали в сельской местности.

Выводы. Отсутствие симптомов на ранней стадии рака яичников и позднее обращение пациенток при наличии жалоб, актуализирует необходимость проведения ежегодных профилактических осмотров гинекологом с обязательной УЗ-верификацией диагноза для своевременной диагностики заболевания.

Ключевые слова. Рак яичников, профилактические осмотры, ранняя диагностика, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Objective. To show the importance of regularity of preventive examinations in early diagnostics of ovarian cancer. Malignant ovarian tumors occupy the third place in the frequency of occurrence among the gynecological tumors after cancer of the uterine body and cervix but they leave them behind with regard to the mortality rate. Detection of the disease at late stages leads to only 17 % five-year survival rate in Europe and Russia.

Materials and methods. A prospective study was conducted on the basis of the Gynecological Unit of Perm Regional Oncological Dispensary. It enclosed 50 patients aged 45 to 77 years, operated for ovarian cancer with various stages of the disease. The following methods were used: collection of complaints and anamnesis, study of outpatient cards and medical histories, assessment of morphological conclusions.

Results. According to the anamnesis, all patients represented a risk group for ovarian cancer. The annual gynecological preventive examination was carried out in 40 % of patients, ultrasound examination of the pelvic organs was performed in 28 % of cases. The smallest group, 10 % of patients, was a group of patients with stage I of the disease and asymptomatic course of pathology, who underwent preventive examinations and ultrasound in 100 % of cases. The largest number of patients had stage III – 40 %, annual preventive examinations were carried out in 20 % of women of this group without ultrasound examination of the pelvic organs. In 64 % of cases, a late examination by a doctor was detected – a year or more after the symptoms of the disease occurred. Patients with stages III and IV of the disease were postmenopausal, were unemployed and lived in rural areas.

Conclusions. The absence of symptoms at an early stage of ovarian cancer and late onset of treatment with the complaints available actualizes the need for annual preventive gynecological examinations with mandatory ultrasound verification of the diagnosis to identify the disease in time.

Keywords. Ovarian cancer, preventive examinations, early diagnostics, ultrasound examination of pelvic organs.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли яичников представляет собой серьезную проблему, не решенную нигде в мире [1].

Рак яичника занимает 7-е место (5 %) в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е (30 %) среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки. Однако по показателям смертности рак

яичников опережает рак тела и шейки матки, занимая 5-е место среди причин смерти от всех опухолей у женщин [2].

Согласно отчету Глобальной лаборатории по онкологическим заболеваниям (GLOBOCAN), опубликованному в декабре 2020 г. экспертами Международного агентства по исследованию рака (International agency for research on cancer, IARC), в 2020 г. в мире выявлено 313 959 случаев рака яич-

ников, летальность составила 207 252 случая [3].

В России в 2020 г. заболеваемость раком яичников составила 16,8 на 100 тыс. женского населения, а в Пермском крае этот показатель равен 16,2 [4].

Рак яичников – это преимущественно заболевание пожилых женщин в постменопаузе, более 80 % случаев диагностируется у женщин старше 50 лет [4]. Средний возраст выявления рака яичников в России в 2018 г. составил 65–69 лет (39,61 случая на 100 тыс. населения) [5].

Ввиду поздних и неспецифических проявлений рака яичников существует проблема своевременной диагностики. По литературным данным при обращении к врачу в срок, не превышающий один месяц от замеченных первых симптомов заболевания, у 70–74,7 % больных регистрируется III и IV стадии болезни [6]. Таким образом, обращается внимание врачей на то, что ранняя диагностика рака яичников сложна и является, скорее всего, исключением, чем правилом. Выживаемость пациенток зависит от стадии заболевания. Пятилетняя выживаемость больных в Европе, в том числе в России, достигает только 17 % [7; 8]. Недостаточная онкологическая настороженность гинекологов и врачей общей практики, а также дефекты в организации и проведении профилактических осмотров приводят к тому, что заболевание выявляется на поздних стадиях.

Ошибки диагностики злокачественных образований яичников можно разделить на субъективные и объективные. К субъективным причинам относятся: ошибки в изучении анамнеза и трудности в проведении гинекологического исследования; неполное планирование обследования с низким уровнем онкологической настороженности; некорректная интерпретация ультразвуковых и компьютерно-томографических признаков опухоли; неверная оценка процесса во время

диагностической лапароскопии. Это приводит к тому, что период с момента появления жалоб до установления диагноза длится от 10 дней до года [9]. Объективные причины ошибок диагностики – отсутствие современной медицинской техники для выполнения УЗИ органов малого таза с использованием классификационной системы IOTA (International Ovarian Tumor Analysis); срочного интраоперационного микроскопического исследования опухоли; невозможность определения уровня опухолевых маркеров (HE4, СА 125) в сыворотке крови, а также ложноположительные и ложноотрицательные результаты иммунологического метода определения уровня СА 125 [8].

Учитывая, что жалобы у больных раком яичников появляются лишь после выхода опухоли за пределы органа, важнейшим и ключевым фактором успешного лечения является своевременная и правильная диагностика новообразований яичников. Соблюдение верного алгоритма и объема исследований, радикальное выполнения хирургического пособия способны значительно улучшить результаты лечения [9].

Обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в качестве международного стандарта (1998) выявления рака яичников принят алгоритм обследования женщин, который включает клинический осмотр, УЗИ органов малого таза и определение уровня опухолевых маркеров СА 125, HE4 в сыворотке крови. В России, согласно приказам № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» и № 29н от 28.01.2021 «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников» с целью выявления

новообразований и отклонений в состоянии внутренних половых органов регламентировано проведение бимануального исследования и УЗИ органов малого таза ежегодно [10; 11]. УЗИ является ключевым методом исследования, способным вовремя распознать образования, подозрительные на злокачественные [9].

Однако зарубежные исследователи подчеркивают, что ультразвук не обладает чувствительностью и специфичностью, новые подходы с контрастным усилением могут улучшить эти параметры [12]. Окончательный диагноз позволяет установить только морфологическое исследование, которое верифицирует гистотип опухоли и степень злокачественности.

Цель исследования – показать значение регулярности профилактических осмотров в ранней диагностике рака яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило проспективный характер и проводилось на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Пермский краевой онкологический диспансер». В нем приняли участие 50 пациенток, прооперированных по поводу рака яичников с различными стадиями. Использовались следующие методы: сбор жалоб и анамнеза, изучение амбулаторных карт и историй болезни, оценка морфологических заключений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток варьировался от 45 до 77 лет. Группа пациенток от 45 до 59 лет составила 36 %, от 60 до 74 лет – 56 %, от 75 до 89 лет – 8 %.

Средний возраст менархе – $13,5 \pm 1,5$ г. Раннее наступление менархе в группах не выявлено. В постменопаузе на момент появ-

ления жалоб находились 84 % пациенток, наступление менопаузы в возрасте старше 55 лет выявлено у 6 % женщин.

В анамнезе у всех больных имелись беременности и роды. Среднее количество родов на одну пациентку – 2, медицинских абортов – 0,3. В качестве методов контрацепции 74 % женщин применяли *coitus interruptus*, 16 % – негормональную внутриматочную спираль, 10 % – барьерный метод контрацепции.

Наиболее распространенной гинекологической патологией были: миома матки – у 36 % пациенток (оперативное удаление миоматозных узлов было проведено в трети случаев), эктопия шейки матки – у 30 %, кистозные изменения яичников – у 20 %, вторичная аменорея – у 20 %, аномальные маточные кровотечения – у 10 %, эндометрит – у 16 %, аднексит – у 6 %, эндоцервицит – у 6 % больных. Доброкачественные заболевания молочных желез диагностированы в 8 % случаев.

Структура экстрагенитальной патологии была представлена следующим образом: заболевания гастроинтестинальной системы – у 30 % пациенток, сердечнососудистой – у 16 %, сахарный диабет 2-го типа – у 10 %, избыточная масса тела – у 10 %, ожирение I степени – у 18 %, ожирение II степени – у 10 %, ожирение III степени – у 8 %.

У всех пациенток наследственность была отягощена по онкопатологии: из них рак прямой кишки в семейном анамнезе был выявлен у 20 %, рак молочной железы – у 20 %, рак желудка – у 18 %, рак лёгких – у 24 %, рак кожи – у 6 %, злокачественные новообразования костного мозга наблюдались в анамнезе у 3 % пациенток. Рак яичников у ближайших родственников по женской линии отмечался в 12 % случаев.

Ранее перенесли онкологические заболевания 30 % пациенток: рак молочной железы – 24 %, рак желудка – 6 %. На момент исследования больные находились в стойкой ремиссии.

У 60 % женщин, принявших участие в исследовании, выявлены отягощающие производственные факторы, такие как стресс – у 60 %, ненормированный рабочий день – у 30 %, химические – у 18 %, физические – у 12 % обследуемых. В ходе опроса были отмечены следующие вредные привычки: курение – у 30 % пациенток, употребление пищи с высоким содержанием трансжиров – у 30 %, злоупотребление алкоголем – в 10 % случаев.

Жалобы на момент обращения за медицинской помощью были следующими: повышенная утомляемость – у 50 %, вздутие и запоры – у 40 %, увеличение объемов живота – у 36 %, тянущие, спастические боли в гипогастрии – у 30 %, боли при физической нагрузке – у 10 %, мажущие кровянистые выделения из влагалища – у 18 %, учащенные позывы к мочеиспусканию – у 16 %, отеки нижних конечностей – у 10 %, одышка – у 10 %. Обратились за медицинской помощью после того, как самостоятельно обнаружили новообразование в малом тазу путем пальпации 6 % женщин.

Временной промежуток с момента появления жалоб до обращения к врачу составил: 1,5 месяца – 12 % пациенток, 3 месяца – 6 %, 6 месяцев – 18 %, год и более – 64 %. Отмечено, что при появлении жалоб 12 % женщин обратились к терапевту, 6 % – к хирургу, но в дальнейшем к гинекологу направлены не были. Кроме того, при посещении врачей общего профиля, в 100 % случаев больные отмечали, что им не проводилась поверхностная пальпация живота.

Профилактический осмотр ежегодно однократно проходили 40 % пациенток; 60 % осматривались гинекологом с разной периодичностью: два раза в год по собственной инициативе – 6 %, один раз в 2 года – 18 %, не посещали гинеколога в течение 5 лет до постановки диагноза 36 % женщин. Из 50 больных 36 % на момент установки диагноза были трудоустроены и проходили ежегодный про-

филактический осмотр в соответствии с порядком проведения обязательных профилактических медицинских осмотров работников; 4 % нетрудоустроенных женщин проходили профилактический осмотр ежегодно по собственной инициативе.

Со слов всех опрошенных, УЗИ органов малого таза в рамках профилактического осмотра не проводилось. Лишь 28 % пациенток проходили УЗИ малого таза самостоятельно и ежегодно без направления врача. Осмотр и пальпация молочных желёз проводились всем пациенткам при каждом посещении гинеколога. На проведение самообследования молочной железы указали 60 % женщин.

Знали о необходимости ежегодных профилактических осмотров 100 % больных. Причины, по которым пациентки не посещали гинеколога ежегодно, были следующими: казалось, что проблема решится самостоятельно – 40 %, негативный опыт посещения гинеколога в прошлом – 30 %, нехватка времени – 20 %, отсутствие жалоб – 10 %.

Выявлено 18 % случаев амбулаторного наблюдения пациенток с увеличением яичников: кистозные изменения яичников диагностировались в 10 % случаев, кистозно-солидные образования – в 90 %. Длительность наблюдения у данных пациенток составила от 6 месяцев до года – у 44 %, от года до 2 лет – у 44 %, до 5 лет – у 11 %.

При госпитализации женщин в Пермский краевой онкологический диспансер всем пациенткам было проведено обследование в следующем объеме: общий осмотр, бимануальное влагалищное и ректовагинальное исследование врачом-гинекологом, трансвагинальное и абдоминальное УЗИ органов малого таза, исследование уровня СА-125 в крови, рентгенологическое исследование грудной клетки, компьютерная томография (КТ) брюшной полости, общеклинические лабораторные анализы и исследования.

В ходе обследования у 100 % визуализировались новообразования с помощью УЗИ и КТ, у 82 % пациенток уровень СА-125 в сыворотке крови превышал норму. Гипохромная анемия I степени выявлена у 10 % больных, II степени – у 40 % и III степени – у 20 %. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево наблюдался в 30 % случаев. У 40 % пациенток выявлено повышение уровня СОЭ. В биохимическом анализе крови обнаружены: гиперхолестеринемия – у 36 %, гипергликоземия – у 10 %, гипопроteinемия – у 20 %.

Всем пациенткам проведено оперативное лечение в следующем объеме: в 90 % случаев выполнена экстирпация матки с придатками, полная оментэктомия, парааортальная и тазовая лимфодиссекция; в 10 % случаев экстирпация матки с билатеральной сальпингоовариозэктомией, полная оментэктомия, удаление внутренних, наружных, общих подвздошных, запирательных, преаортальных, парааортальных, аортокавадных, прекавадных, паракавадных лимфатических узлов. Взятие биопсии брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного пространства, мочевого пузыря, латеральных каналов, правого и левого куполов диафрагмы выполнено в 100 % случаев.

В результате морфологического исследования установлен диагноз: серозная аденокарцинома – у 40 % пациенток, недифференцированная карцинома – у 20 %, муцинозная аденокарцинома – у 20 %, эндометриоидная карцинома – у 10 %, светлоклеточная карцинома – у 6 %, злокачественная опухоль Brennera – у 4 % женщин.

Распространенность заболевания по стадиям по классификации TNM была следующей: I стадия обнаружена у 10 % больных, II стадия – у 30 %, III стадия – у 40 %, IV стадия – у 20 %.

Для I стадии характерной особенностью было отсутствие клинических проявлений заболевания. Возрастная группа, в которую

вошли пациентки, – 45–59 лет. Все пациентки были трудоустроены, в 80 % случаев проживали в средних и крупных городах. Эта группа больных в 100 % случаев проходила профилактический осмотр ежегодно, из них 20 % два раза в год. УЗИ органов малого таза проводилось всем пациенткам ежегодно, по личной инициативе женщин.

При II стадии развития заболевания у пациенток были выявлены следующие особенности жалоб и анамнеза: пациентки вошли в возрастную группу – 45–74 лет, проживали в малых и средних городах, в 60 % случаев были трудоустроены. Предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, вздутие и запоры, боли в области малого таза при физической нагрузке в течение 6–12 месяцев до постановки диагноза, в анамнезе обращало на себя внимание наличие у 1/3 женщин кистозных изменений яичников. Пациентки этой группы в 80 % случаев посещали гинеколога ежегодно, и 60 % женщин ежегодно проходили УЗИ органов малого таза по собственной инициативе, без направления врача.

Для III стадии рака яичников были характерны следующие особенности анамнеза и жалоб: больные находились в возрасте 60–89 лет, не работали, 50 % женщин проживали в сельской местности и предъявляли жалобы на дискомфорт в животе, боли, слабость, повышенную утомляемость, увеличение объемов живота. Первые симптомы отмечались пациентками за 1–2 года до постановки диагноза. Ежегодно посещали гинеколога 20 % пациенток, остальные один раз в 2 года, УЗИ органов малого таза в рамках профилактических осмотров не проводилось.

Четвертая стадия рака яичников была выявлена у женщин в возрасте 60–89 лет, неработающих, в 90 % случаев проживающих в сельской местности и городах с малой численностью населения. Они предъявляли жалобы на дискомфорт в животе, боли, слабость, повышенную утомляемость, увеличе-

ние объемов живота, общее похудание, мажущие кровянистые выделения из влагалища, учащенные позывы к мочеиспусканию, отеки нижних конечностей, одышку. В анамнезе имелось длительное диспансерное наблюдение по поводу кистозно-солидных новообразований яичников, несмотря на их прогрессирующее увеличение. Появление первых симптомов пациентки отмечали за 3–5 лет до постановки диагноза. Периодичность посещений гинеколога варьировалась от года до 15 лет, ежегодные профилактические осмотры проводились у 10 % женщин данной группы, среди которых УЗИ органов малого таза при первичном профилактическом осмотре не выполнялось.

По данным проведенного исследования на основании собранного нами анамнеза, выявившего наследственную предрасположенность по онкопатологии у 100 % пациенток, наличия онкозаболеваний другой локализации в периоде ремиссии у 30 % пациенток, доброкачественных опухолей матки – у 30 %, воспалительных заболеваний органов малого таза – у 58 %, нарушения функций яичников – у 30 % – всех больных необходимо было отнести к группе риска по развитию рака яичника.

Наше исследование показало, что на начальных этапах развития рак яичников в большинстве случаев протекает бессимптомно. Жалобы у пациенток появились значительно позже, что привело в 60 % случаев к обращению женщин за медицинской помощью преимущественно на III и IV стадиях заболевания. Обращает на себя внимание факт, что даже при наличии симптомов эта группа пациенток посетила врача спустя год и более после появления жалоб. Необходимо отметить, что это были женщины, находящиеся в постменопаузе, проживающие в сельских районах и неработающие.

Еще основоположник отечественной онкологии Н.Н. Петров (1958) особенно подчеркивал необходимость выработки «це-

ленаправленной» психологической установки во врачебном мышлении, получившей название онконастороженности и включавшей тщательное собирание анамнеза и использование обязательных методов диагностики. Полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии онконастороженности у врачей, особенно у того врача, к которому пациентки обращались впервые, почувствовав себя больной. Сбор анамнеза, возможно, был поверхностным и бессистемным, а при осмотре не использовалось УЗИ органов малого таза как реальный скрининговый метод диагностики. Обращение больных при наличии симптоматики к врачам – терапевтам и хирургам – и отсутствие последующего направления пациенток к гинекологу, наблюдавшееся в 18 % случаев, свидетельствуют о недостаточном уровне онконастороженности и у врачей смежных специальностей.

Тактической ошибкой явилось необоснованное, длительное наблюдение женщин группы риска с кистозно-солидными образованиями яичников в 18 % случаев.

О необходимости ежегодных осмотров у гинеколога знали 100 % пациенток, но только 48 % из них обратились к гинекологу по поводу появления жалоб. В 30 % случаев причиной отказа от посещения гинеколога, к сожалению, был опыт негативного предыдущего контакта с врачом, что свидетельствует о наличии деонтологических проблем.

Выводы

1. Проведенное исследование выявило отсутствие жалоб при I стадии заболевания и подтвердило литературные данные, что ориентация на симптомы заболевания не может служить целям ранней диагностики, так как нет патогномичных симптомов, характерных только для ранних стадий.

2. Показана значимость организации и проведения ежегодных профилактических

осмотров с включением УЗИ органов малого таза для своевременной верификации диагноза: при I стадии они проводились ежегодно у 100 % пациенток; при II стадии – у 80 % с проведением УЗИ в 60 % случаев, при III стадии осмотры осуществлялись в 20 %, УЗИ не проводилось; при IV стадии – у 10 % женщин без проведения УЗИ.

3. Диагностика заболевания на поздних стадиях, а у 60 % больных патология была диагностирована на III и IV стадиях, свидетельствует о недостаточной онконастороженности гинекологов и врачей смежных специальностей и подчеркивает необходимость формирования групп риска по онкопатологии с целью более углубленного обследования.

4. Позднее обращение пациенток при наличии жалоб, имевшее место в 64 % случаев, актуализирует важность повышения самосознания и грамотности пациенток с использованием всего потенциала средств массовой информации: социальные сети, социальная реклама, СМС-рассылка, профилактические программы в работе добровольческих организаций в сфере здравоохранения. Особое внимание необходимо уделять жительницам сельских регионов, неработающим и находящимся в постменопаузе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Радзинский В.Е. Дорожная карта онконастороженности. StatusPraesens. 2020; 6: 7.
2. Набиева Ф.С. Современные аспекты эпидемиологии, этиологии и диагностики рака яичников (обзор литературы). Биология и интегративная медицина 2016; 2.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CACancerJClin. 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021; 252.
5. Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. Фундаментальная и клиническая медицина 2018; 3 (3): 91–96.
6. Практическая онкогинекология: избранные лекции. Под ред. А.Ф. Урменчевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. М. 2008; 400.
7. The Global Cancer Observatory – All Rights Reserved – November, 2020, available at: <https://gco.iarc.fr/>
8. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019; 384. DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384.
9. Никогосян С.О., Загаитов А.З., Левченко Н.Е., Тхакохов М.М. Прогностические модели в диагностике рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2018; 14 (2): 82–89.
10. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н. М. 2020.
11. Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных ч. 4 ст. 213 Трудового кодекса Российской Федерации, Перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2021 № 29н. М. 2021.
12. Bäuml M., Gallant D., Druckmann R., Kubn W. Ultrasound screening of ovarian cancer. Horm Mol Biol Clin Investig. 2019; 41 (3), available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31661436>.

REFERENCES

1. Radzinskiy V.E. Onco-alertness Roadmap. *StatusPraesens*. 2020; 6: 7 (in Russian).
2. Nabieva F.S. Modern aspects of epidemiology, etiology and diagnosis of ovarian cancer (literature review). *Biologiya i integrativnaya meditsina* 2016; 2 (in Russian).
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CACancerJClin*. 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhbzdova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii 2021; 252 (in Russian).
5. Karelina O.B., Artymuk N.V., Fetisova T.I. Risk factors for ovarian cancer and possible preventive strategies. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2018; 3 (3): 91–96 (in Russian).
6. Practical oncogynecology: selected lectures. Pod redaktsiey A.F. Urmencheevoy, S.A. Tyulyandina, V.M. Moiseenko 2008; 400 (in Russian).
7. The Global Cancer Observatory – All Rights Reserved – November, 2020, available at: <https://gco.iarc.fr/>
8. Oncogynecology: National guidelines. Pod red. A.D. Kaprina, L.A. Ashrafyana, I.S. Stiliadi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 384. DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384 (in Russian).
9. Nikogosyan S.O., Zagashtokov A.Z., Levchenko N.E., Tkhabokhov M.M. Prognostic models in the diagnosis of ovarian cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* 2018; 14 (2): 82–89 (in Russian).
10. Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu "Akusherstvo i ginekologiya: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 oktyabrya 2020 g. N 1130n. Moscow 2020 (in Russian).
11. Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov rabotnikov, predusmotrennykh ch. 4 st. 213 Trudovogo kodeksa Rossiyskoy Federatsii, Perechnya meditsinskikh protivopokazaniy k osushchestvleniyu rabot s vrednymi i (ili) opasnymi proizvodstvennymi faktorami, a takzhe rabotam, pri vypolnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 28.01.2021 N 29n. Moscow 2021 (in Russian).
12. Bäuml M., Gallant D., Druckmann R., Kubn W. Ultrasound screening of ovarian cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019; 41 (3), available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31661436>.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 22.01.2023

Одобрена: 10.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Значение регулярности профилактических осмотров в ранней диагностике рака яичников / М.М. Падруль, Н.В. Статных, Е.Г. Кобаидзе, В.Ю. Галанова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 83–91. DOI: 10.17816/pmj40283-91

Please cite this article in English as: Padrul M.M., Statnykh N.V., Kobaidze E.G., Galanova V.Yu. Importance of regular preventive examinations in early diagnostics of ovarian cancer. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 83-91. DOI: 10.17816/pmj40283-91

Научная статья

УДК 616.988-036.22-089.5

DOI: 10.17816/pmj40292-99

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19 ПЕРСОНАЛОМ В РЕАНИМАЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

А.А. Русских¹*, Н.В. Лукьяненко¹, Н.Я. Лукьяненко¹, А.А. Петрова²

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул,

²Краевая клиническая больница, г. Барнаул, Россия

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR COVID-19 SPREADING BY PERSONNEL OF RESUSCITATION UNITS OF A MULTIFIELD HOSPITAL

A.A. Russkikh¹*, N.V. Lukyanenko¹, N.Ya. Lukyanenko¹, A.A. Petrova²

¹Altai State Medical University, Barnaul,

²Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russian Federation

Цель. Оценить факторы риска распространения COVID-19 персоналом в реанимационных отделениях многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Исследование включало эпидемиологические, статистические, математические методы исследования с ретроспективным анализом заболеваемости COVID-19 и мероприятий по профилактике COVID-19 в реанимационных отделениях многопрофильного стационара.

Результаты. Данные свидетельствовали о наиболее высоком уровне заболеваемости COVID-19 среди медицинского персонала отделений кардиохирургической и нейрореанимации с наиболее высокими показателями среди врачей (66,6 и 45,5 %). Определяющими факторами риска заражения COVID-19 и другими возбудителями острых респираторных заболеваний медицинского персонала являлось: поступление пациентов в ургентном состоянии в отделение без результатов обследования; высокая нагрузка работы с пациентом, определяющая превышение сроков использования СИЗ в два, четыре раза; нарушение правил снятия СИЗ и условий утилизации, неправильное хранение и контаминации чис-

© Русских А.А., Лукьяненко Н.В., Лукьяненко Н.Я., Петрова А.А., 2023

тел. +7 909 508 90 92

e-mail: likvidator20110@mail.ru

[Русских А.А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии;

Лукьяненко Н.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии;

Лукьяненко Н.Я. – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и эндоскопии с курсом

ДПО; Петрова А.А. – заведующая эпидемиологическим отделом].

© Russkikh A.A., Lukyanenko N.V., Lukyanenko N.Ya., Petrova A.A., 2023

tel. +7 909 508 90 92

e-mail: likvidator20110@mail.ru

[Russkikh A.A. (*contact person) – postgraduate student, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology;

Lukyanenko N.V. – MD, PhD, Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology; Lukyanenko N.Ya. –

MD, PhD, Professor, Department of Radiodiagnosis and Endoscopy with Course of Advanced Professional Education;

Petrova A.A. – Head of the Epidemiological Department].

тых СИЗ, низкий удельный вес использования СИЗ в межэпидемический период; процедуры, связанные с образованием аэрозоля, нарушения герметичности при масочной вентиляции у 24 % пациентов; что приводило к утечке аэрозоля в окружающую среду; недостаточный охват профилактическими прививками против COVID-19 медицинского персонала ряда отделений.

Выводы. Высокий уровень заболеваемости персонала COVID-19 и нагрузки при работе с пациентом, нарушения в использовании СИЗ, характерные для реанимационных отделений процедуры с образованием аэрозоля определяют повышенный риск распространения COVID-19 персоналом в реанимационных отделениях.

Ключевые слова. Средства индивидуальной защиты, реанимация, COVID-19, медицинский персонал.

Objective. To evaluate the risk factors for COVID-19 spreading by personnel of resuscitation units of a multifield hospital.

Materials and Methods. The study included epidemiological, statistical, and mathematical research methods with retrospective analysis of COVID-19 morbidity and COVID-19 preventive measures in resuscitation units of a multifield hospital.

Results. The results of the study indicated the highest incidence of COVID-19 among medical personnel in the cardiac surgery and neuroresuscitation units with the highest rates among physicians (66.6 and 45.5 %). The determining risk factors for infection with COVID-19 and other pathogens of acute respiratory diseases among medical personnel were the following: admission of patients in urgent condition to the department without examination results; high load for doctors working with patients, determining the excessive use of personal protective equipment (PPE) by two, four times; violation of rules for PPE removal and utilization conditions, improper storage and contamination of clean PPE, low proportion of PPE use in the interepidemic period; procedures associated with formation of aerosol, airtightness failure during mask ventilation in 24 % of patients that led to leakage of aerosol into the environment, insufficient coverage of medical personnel with preventive vaccination against COVID-19 in some units.

Conclusions. The high incidence of COVID-19 among medical personnel and workload, violations of PPE usage, and procedures with aerosol formation specific for resuscitation units – all these things determine the increased risk of COVID-19 spread by medical staff in resuscitation units.

Keywords. Personal protective equipment, resuscitation, COVID-19, medical personnel.

ВВЕДЕНИЕ

Потенциальный риск воздействия SARS-CoV-2 на медицинских работников определяется вероятностью прямого или косвенного контакта с инфицированным пациентом. Это включает прямой физический контакт при непосредственном оказании услуг ухода за пациентом, контакт с контаминированными поверхностями и предметами, проведение для пациентов с COVID-19 медицинских процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей, без надлежащих средств защиты, работа с инфицированными лицами в закрытых, многолюдных помещениях с

недостаточной вентиляцией [1]. Риск профессионального контакта возрастает с повышением уровня передачи SARS-CoV-2 среди населения [2]. В среднем общее число случаев заболеваний COVID-19 среди медицинских работников в мире составляет около 10,0 % от всех заболевших, а число умерших, по данным ВОЗ, в период с января 2020 г. по май 2021 г. составило около 180 тыс. В РФ в 2021 г. доля медицинских работников составила 4,65 % [3; 4]. Согласно временным рекомендациям ВОЗ «Гигиена и безопасность труда медицинских работников» от 2 февраля 2021 г. персонал реанимационных отделениях относится к категории крайне

высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 [1]. Дефицит средств индивидуальной защиты (СИЗ) для сотрудников медицинских организаций, выявляемые нарушения правил их надевания и снятия, сроков использования, а также вопросов обеспечения дезинфекционного режима являются дополнительными аспектами возможного заражения персонала [5–6]. В этих условиях наличие стертых, атипичных форм течения, нехватка персонала, связанного с высоким уровнем заболеваемости и длительность пребывания у постели больного, значительно повышают риск инфицирования SARS-CoV-2 пациентов. Исходя из изложенного, оценка факторов риска распространения COVID-19 персоналом в реанимационных отделениях многопрофильного стационара является весьма актуальной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами исследования послужили данные официальной статистической отчетности, информационные, аналитические материалы, учетно-отчетные документации проведенные в 2020–2022 гг. в КГБУЗ «Краевая клиническая больница», исследований заболеваемости COVID-19 медицинского персонала, охвата профилактическими прививками, обеспеченности СИЗ реанимационных отделений, эффективности вентиляции многопрофильного стационара.

Проведен ретроспективный анализ мероприятий по профилактике COVID-19 в реанимационных отделениях многопрофильного стационара.

Исследование включало эпидемиологические, статистические, математические методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки риска распространения COVID-19 персоналом среди пациентов проведено сравнение заболеваемости и охвата профилактическими прививками против COVID-19 в реанимационных отделениях многопрофильного стационара. Удельный вес переболевших врачей реанимационных отделений КГБУЗ многопрофильного стационара свидетельствует о перенесенном заболевании COVID-19 у $39,7 \pm 5,5$ % (табл. 1).

Наиболее высокий уровень заболеваемости COVID-19 зарегистрирован в отделениях кардиохирургической реанимации – $66,6 \pm 19,3$ %, нейрореанимации – $45,5 \pm 10,6$ %, кардиореанимации – $44,4 \pm 16,6$ %.

Доля среднего медицинского персонала реанимационных отделений, переболевшего COVID-19, была ниже на 64,7 %, чем среди врачей, и составила $24,1 \pm 3,2$ % (табл. 2). Наиболее высокий удельный вес переболевших был в кардиохирургической реанимации – $40,0 \pm 15,5$ %, нейрореанимации – $31,1 \pm 6,9$ %, кардиореанимации – $33,3 \pm 11,1$ %. В открытом реанимационном отделении для больных COVID-19 он составил $35,7 \pm 9,0$ %.

Количественный состав переболевшего COVID-19 и вакцинированного среднего медицинского персонала реанимационных отделений многопрофильного стационара: среди младшего медицинского персонала доля переболевших COVID-19 составила $33,3 \pm 6,1$ % (табл. 3).

Наиболее высокий удельный вес переболевших, как и среднего медицинского персонала, был в отделениях кардиохирургической реанимации – $66,6 \pm 27,2$ %, нейрореанимации – $46,2 \pm 13,8$ %, кардиореанимации – $40,0 \pm 21,9$ %. В реанимационном отделении для больных COVID-19 он составил $33,3 \pm 6,1$ %. Анализ профилактических мероприятий в части вакцинации против COVID-19 показал высокий удельный вес

Таблица 1

Количественный состав переболевших COVID-19 и вакцинированных врачей реанимационных отделений многопрофильного стационара

Реанимационное отделение	Врачи						
	абс.	переболевшие			вакцинированные		
		абс.	%		абс.	%	
			<i>Pc</i>	$\pm$		<i>Pc</i>	$\pm$
Отделение общей реанимации	31	9	29,0	8,1	29	94,0	4,2
Отделение нейрореанимации	22	10	45,5	10,6	21	95,5	4,4
Отделение кардиохирургической реанимации	6	4	66,6	19,3	5	83,3	15,2
Отделение кардиореанимации	9	4	44,4	16,6	7	77,8	13,9
Реанимационное отделение для больных COVID-19	10	4	40,0	15,5	10	100,0	3,2
Всего	78	31	39,7	5,5	72	92,3	3,0

Таблица 2

Количественный состав переболевшего COVID-19 и вакцинированного среднего медицинского персонала реанимационных отделений многопрофильного стационара

Реанимационное отделение	Средний медицинский персонал						
	абс.	переболевшие			вакцинированные		
		абс.	%		абс.	%	
			<i>Pc</i>	$\pm$		<i>Pc</i>	$\pm$
Отделение общей реанимации	73	8	11	3,7	68	93,2	2,9
Отделение нейрореанимации	45	14	31,1	6,9	40	88,9	4,7
Отделение кардиохирургической реанимации	10	4	40,0	15,5	8	80,0	12,6
Отделение кардиореанимации	18	6	33,3	11,1	15	83,3	8,8
Реанимационное отделение для больных COVID-19	28	10	35,7	9,0	28	100,0	1,9
Всего	174	42	24,1	3,2	159	91,4	2,1

Таблица 3

Количественный состав переболевшего и вакцинированного младшего медицинского персонала реанимационных отделений многопрофильного стационара

Реанимационное отделение	Младший медицинский персонал						
	абс.	переболевшие			вакцинированные		
		абс.	%		абс.	%	
			<i>Pc</i>	$\pm$		<i>Pc</i>	$\pm$
Отделение общей реанимации	21	4	19	8,6	4	19	8,6
Отделение нейрореанимации	13	6	46,2	13,8	8	61,5	13,5
Отделение кардиохирургической реанимации	3	2	66,6	27,2	3	100	5,8
Отделение кардиореанимации	5	2	40	21,9	4	80	17,9
Реанимационное отделение для больных COVID-19	18	6	33,3	11,1	18	100	2,4
Всего	60	20	33,3	6,1	37	61,7	6,3

привитых среди врачей – $92,3 \pm 3,0 \%$, с наименьшим удельным весом привитых в КХРО – $83,3 \pm 15,2 \%$.

Среди сотрудников наименьший процент вакцинированных имел младший медицинский персонал отделения общей реанимации – составляет $19 \pm 8,6 \%$, и нейрореанимации – $61,5 \pm 13,5 \%$. Среди других отделений процент вакцинированных составлял не менее 80 %.

Годовая нагрузка койки реанимационных отделений многопрофильного стационара составила 173,6 (табл. 4). Наиболее она была высока в кардиореанимационном отделении – 421 пациент. При сокращении количества персонала от 24,0 до 40,0 % нагрузка возрастала пропорционально. Анализ профилактических мероприятий в части вакцинации против COVID-19 показал высокий удельный вес привитых среди врачей $92,3 \pm 3,0 \%$ с наименьшим удельным весом привитых в КХРО – $83,3 \pm 15,2 \%$.

Рост нагрузки на медицинский персонал в период пандемии COVID-19 определял риск заражения пациентов COVID-19, длительность общения персонала в течение рабочей смены; согласно приказу МЗ РФ от 15.11.12 г. № 919н: «Специально оборудованные места для оказания медицинской помощи по профилю "анестезиология и реаниматология" в плановой форме при диагностических, лечебных и иных медицинских вмешательствах организуются при потребности в их занятости на проведение анестезии не менее 70 % рабочего времени в течение года». На пике пандемии медицинские сотрудники при работе с пациентами с признаками новой коронавирусной инфекции (НКИ) в 99 % случаев использовали полный комплект СИЗ. Во время спада пандемии процент персонала, который выполняет все требования снизился до 33,7 %. (табл. 5). В период пандемии фактором, увеличивающими рабочую нагрузку на персонал являлось нахождение на больничном листе по уходу за ребенком. Это приводило работаю-

щий персонал к повышенной утомляемости, и на этом фоне к несоблюдению противоэпидемических мероприятий в части своевременности смены СИЗ с превышением сроков использования в два, четыре раза.

Дополнительными факторами риска являлись нарушение правил снятия СИЗ и условий утилизации. Отсутствие в реанимационных отделениях специально отведенных мест для снятия и утилизации СИЗ определяло технологии снятия их непосредственно при выходе из палаты, где установлена промаркированная емкость для сбора отходов методом погружения в дезинфицирующий раствор, здесь же находился шкаф хранения чистых СИЗ. Данные условия способствовали контаминации чистых СИЗ.

Для заражения COVID-19 сотрудников и пациентов реанимационных отделений наиболее значимы были процедуры, связанные с образованием аэрозоля. Они включали преоксигенацию, высокопоточную оксигенацию, масочную вентиляцию перед интубацией через негерметично прижатую маску, открытую аспирацию, назначение небулайзерной терапии, отключение пациента от аппарата ИВЛ, неинвазивную вентиляцию с положительным давлением, сердечно-легочную реанимацию. Процедуры, опасные в плане потенциального образования аэрозоля, – ларингоскопия, интубация, бронхоскопия/гастроскопия, трахеостомия, крикотомия. Согласно нашим исследованиям, в отделении общей реанимации, кардиохирургической и кардиологической реанимации у 24 % пациентов, находящихся на масочной вентиляции, не удавалось достичь герметичности, что приводило к утечке аэрозоля в окружающую среду. Кроме того, при наличии трахеостомы для более точного результата мазок для исследования методом ПЦР на COVID-19 забирался из нее, для этого необходимо разомкнуть контур аппарата ИВЛ, что также приводило к утечке аэрозоля в момент забора материала.

Таблица 4

Количественная характеристика годовой нагрузки койки реанимационных отделений многопрофильного стационара

Реанимационное отделение	Количество пролеченных больных	Количество коек	Нагрузка на одну койку
Отделение общей реанимации	3535	18	196
Отделение нейрореанимации	2758	21	131
Отделение кардиохирургической реанимации	1030	6	171
Отделение кардиореанимации	2530	6	421
Реанимационное отделение для больных COVID-19	561	9	62
Всего	10414	60	173,6

Таблица 5

Использование средств индивидуальной защиты персоналом реанимационных отделений многопрофильного стационара в условиях заболеваемости COVID-19 и в период благополучия

Реанимационное отделение	Абс.	Использовавших СИЗ на пике пандемии COVID-19			Использовавших СИЗ во время спада пандемии COVID-19		
		абс.	%		абс.	%	
			<i>Pc</i>	$\pm$		<i>Pc</i>	$\pm$
Отделение общей реанимации	125	124	99,2	0,8	42	33,6	17,8
Отделение нейрореанимации	80	79	98,8	1,2	27	33,8	5,3
Отделение кардиохирургической реанимации	19	19	100	2,3	6	31,5	10,7
Отделение кардиореанимации	32	31	96,9	3,1	11	34,4	8,4
Реанимационное отделение для больных COVID-19	44	44	100	1,5	15	34,1	7,1
Всего	300	297	99,0	0,6	101	33,7	2,7

Реанимационные отделения, являясь зоной высокого риска, перед входом имеют обозначения специальными предупреждающими знаками, запрещающие доступ в отделение без средств защиты.

Одним из эффективных мер предупреждения распространения воздушно-капельных инфекций в многопрофильном стационаре является приточно-вытяжная механическая вентиляция. В профильных реанимационных отделениях приток воздуха осуществлялся за счет кондиционирования с фильтрами очистки воздуха, с поддержанием оптимальной температуры и влажности в палатах. Вытяжная система в реанимациях с механическим

побуждением, изолирована и исключала попадание воздуха в другие отделения и помещения стационара.

Дополнительной мерой обеззараживания воздушной среды являлись ультрафиолетовые бактерицидные лампы, расположенные в каждой палате реанимационных отделений.

Для медицинских работников реанимационных отделений имеются помещения для отдыха с механической приточно-вытяжной системой вентиляции. Во время нахождения в этих помещениях использование средств индивидуальной защиты органов дыхания не требуется.

Отличием реанимационного отделения ковидного госпиталя являлось создание его на месте терапевтического отделения на первом этаже с наличием общих шахт с другими отделениями. Для избежания заноса в другие отделения зараженного воздуха вентиляционные шахты в другие отделения были перекрыты, что позволяло воздуху напрямую поступать и выводиться из отделения.

Выводы

1. Наиболее высокий уровень заболеваемости COVID-19 среди медицинского персонала зарегистрирован в отделениях кардиохирургической реанимации – 57,7 %, нейрореанимации – 40,9 %, что превышало средний по реанимационным отделениям на 25,4 и 8,6 % соответственно с наиболее высокими показателями среди врачей.

2. Определяющими факторами риска заражения COVID-19 и другими возбудителями острых респираторных заболеваний медицинского персонала реанимационных отделений являлись:

- urgentное поступление пациентов в отделение без результатов обследования;
- высокая нагрузка работы с пациентом, определяющая превышение сроков использования СИЗ в два, четыре раза;
- нарушение правил снятия СИЗ и условий утилизации, неправильное хранение и контаминации чистых СИЗ, низкий удельный вес использования СИЗ в межэпидемический период;
- процедуры, связанные с образованием аэрозоля, нарушения герметичности при масочной вентиляции у 24 % пациентов – приводили к его утечке в окружающую среду;
- недостаточный охват профилактическими прививками против COVID-19 медицинского персонала ряда отделений.

3. Ширина распространения заболеваемости и вирусносительства COVID-19 персон

нала в реанимационных отделениях многопрофильного стационара, определяемые особенностями технологий оказания медицинской помощи, нарушениями противоэпидемического режима и санитарно-гигиенических нормативов являются одним из факторов риска заражения COVID-19 и другими возбудителями острых респираторных заболеваний пациентов реанимационных отделений.

Библиографический список

1. Применение масок в условиях COVID-19. Временные рекомендации, 1 декабря 2020 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения, available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337199/WHO2019-nCov-IPC_Masks-2020.5-rus.pdf.
2. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. Interim guidance, 4 November 2020. Geneva: World Health Organization, available at: <https://www.who.int/publications/i/item/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>.
3. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality. 2020; 21. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3
4. Уроки COVID-19 для системы здравоохранения, available at: <https://realnoevremya.ru/articles/181793-uroki-pandemii-dlya-sistemy-zdravooohraneniya>
5. Рациональное использование средств индивидуальной защиты при коронавирусной болезни (COVID-19) и соображения применительно к ситуации их острой нехватки. Временное руководство, 23 декабря 2020 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения 2020, available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov%20IPC_PPE_use-2020.3-%20rus.pdf?sequence=14&isAllowed=y.
6. СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилак

ке инфекционных болезней (с изменениями на 25 мая 2022 года), available at: <https://docs.cntd.ru/document/573660140>

7. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Технологии организации медицинской помощи вовремя и после эпидемии COVID-19. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2020; 6 (4): 4–22. DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14001

8. Chou R., Dana T., Buckley D.I., Selph S., Fu R., Totten A.M. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med.* 2020; 173 (2): 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632.

REFERENCES

1. Application of masks in COVID-19 conditions. Interim recommendations, December 1, 2020. Geneva: World Health Organization, available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337199/WHO2019-nCov-IPC_Masks-2020.5-rus.pdf (in Russian).

2. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. Interim guidance, 4 November 2020. Geneva: World Health Organization, available at: <https://www.who.int/publications/i/item/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>.

3. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality. 2020; 21. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3

4. Lessons from COVID-19 for the health care system, available at: <https://realnoe-vremya.ru/articles/181793-uroki-pandemii-dlya-sistemy-zdravoohraneniya> (in Russian)

5. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations for acute shortage situations. Interim guidelines, December 23, 2020. Geneva: World Health Organization 2020, available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331695/WHO-2019-nCov%20IPC_PPE_use-2020.3-%20rus.pdf?sequence=14&isAllowed=y as (in Russian).

6. SANPiN 3.3686-21. Sanitary and Epidemiological Requirements to Prevent Infectious Diseases (as amended on May 25, 2022), available at: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (in Russian).

7. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Technologies of medical care organization during and after COVID-19 epidemic. *ORGZDRAV: news, opinions, training. Bulletin of the All-Union State Medical University* 2020; 6 (4): 4–22. DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14001 (in Russian).

8. Chou R., Dana T., Buckley D.I., Selph S., Fu R., Totten A.M. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med.* 2020; 173 (2): 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 05.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Оценка факторов риска распространения COVID-19 персоналом в реанимационных отделениях многопрофильного стационара / А.А. Русских, Н.В. Лукьяненко, Н.Я. Лукьяненко, А.А. Петрова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 92–99. DOI: 10.17816/pmj40292-99

Please cite this article in English as: Russkikh A.A., Lukyanenko N.V., Lukyanenko N.Ya., Petrova A.A. Assessment of risk factors for COVID-19 spreading by personnel of resuscitation units of a multifield hospital. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 92–99. DOI: 10.17816/pmj40292-99

Научная статья

УДК 616.2: 616-053.2]: 33

DOI: 10.17816/pmj402100-107

О ПРИМЕНЕНИИ «БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ» В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

Е.А. Кочергина¹*, Р.Н. Трефилов², И.Г. Шинкарик³, Н.В. Минаева¹

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

²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины, г. Москва,

³Городская детская клиническая больница № 3 им. И.П. Корюкиной, г. Пермь, Россия

ON APPLYING “ECONOMICAL TECHNOLOGIES” IN CHILDREN’S POLYCLINIC

E.A. Kochergina¹*, R.N. Trefilov², I.G. Shinkarik³, N.V. Minaeva¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow,

³City Children’s Clinical Hospital № 3 named after I.P. Koryukina, Perm, Russian Federation

Цель. Провести анализ практики работы детской поликлиники в рамках проектов «Бережливого производства». Активное распространение и внедрение «Бережливого производства» коснулось разных сфер производственной деятельности человека, в том числе офисных процессов, сферы услуг, управления, социальной сферы и здравоохранения.

Материалы и методы. В качестве первого проекта по улучшению в детской поликлинике был реализован проект «Организация входящего потока пациентов на прием к врачу-педиатру участковому в дни приема условно больных детей».

Результаты. В Пермском крае внедрение «бережливых технологий» в сфере охраны здоровья граждан стартовало в апреле 2017 г., для улучшения были выбраны наиболее проблемные процессы деятельности поликлиник. «Бережливые технологии» помогают повысить доступность, качество и безопасность меди-

© Кочергина Е.А., Трефилов Р.Н., Шинкарик И.Г., Минаева Н.В., 2023

тел. +7 912 588 37 58

e-mail: keaperm@mail.ru

[Кочергина Е.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Трефилов Р.Н. – кандидат медицинских наук, врач-методист; Шинкарик И.Г. – главный врач; Минаева Н.В. – проректор по образовательной деятельности, доктор медицинских наук профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии].

© Kochergina E.A., Trefilov R.N., Shinkarik I.G., Minaeva N.V., 2023

tel. +7 912 588 37 58

e-mail: keaperm@mail.ru

[Kochergina E.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics with Course of Outpatient Pediatrics; Trefilov R.N. – Candidate of Medical Sciences, physician-methodist; Shinkarik I.G. – Chief Physician; Minaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Deputy Rector for Educational Activity, Head of the Department of Pediatrics with Course of Outpatient Pediatrics].

цинской помощи за счет создания оптимальной логистики потоков пациентов, организации эргономики рабочего пространства, эффективного использования медицинской техники и оборудования. Важным элементом успешной практики «Бережливого производства» является вовлечение работников организации в улучшение процессов, а также приверженность руководителя организации к проектной деятельности. На примере детской поликлиники показано, как реализовывались проекты по улучшению и внедрялись стандарты улучшенных процессов других медицинских организаций.

Выводы. Подробно описан один из проектов по улучшению, его этапы и перечень контрмер по устранению причин выявленных проблем, а также даны результаты других реализованных проектов. Большая часть решений по улучшению в рамках «Бережливого производства» в здравоохранении являются организационными и не требуют дополнительных материальных затрат.

Ключевые слова. Бережливые технологии, новая модель медицинской организации, логистика потоков, маршрутизация, доступность и качество медицинской помощи.

Objective. To analyze the work of children's polyclinic within the framework of the projects "Economical Production". An active prevalence and introduction of "economical production" concerns different spheres of human productive activities including office processes, service, management, social sphere and healthcare service.

Materials and methods. The project "Organization of entering stream of patients, visiting a district pediatrician at reception days for conditionally ill children" was realized as the first one aimed at improvement of work of children's polyclinic.

Results. In April 2017, "economical technologies" in the sphere of community health protection were introduced in Perm Krai to improve the most problematic processes in the activity of polyclinics. "Economic technologies" help to raise the availability, quality and safety of medical care at the expense of creating optimal logistics of patients' streams, organization of ergonomics of working space, effective use of medical technique and equipment. An important element of success regarding the "economical production" is involvement of workers in improvement of processes as well as devotion of the head of organization to design work. It was shown at the example of children's polyclinic how the improvement projects were realized; the standards of the improved processes of other medical institutions were introduced.

Conclusions. One of improvement projects, its stages and the list of countermeasures for elimination of the causes of the revealed problems is described in details; the results of the other realized projects are presented. The major part of solutions regarding the improvement within the framework of "economical production" in the sphere of public healthcare are organizational and do not require additional material costs.

Keywords. Economical technologies, new model of medical organization, logistics of streams, routing, availability and quality of medical care.

ВВЕДЕНИЕ

«Бережливые технологии» предполагают определенный набор методов и инструментов, описанных в рамках концепции производственной системы «Бережливого производства», использование которых направлено на устранение потерь путем формирования непрерывного потока создания ценности с охватом всех производственных процессов и их постоянного совершенствования через вовлечение персонала [1].

В середине 50-х гг. XX в. японский инженер Т. Оно разработал Toyota Production

System, которая быстро распространилась по всему миру и в 90-е гг. стала одной из самых популярных концепций производственных систем под названием Lean Production. С начала XXI в. эта концепция отсчитывает свою историю в России, где она получила свое оригинальное название – «Бережливое производство» [2].

Системное внедрение «Бережливого производства» в сфере охраны здоровья граждан в Российской Федерации происходит с 2016 г. последовательно в рамках пилотного проекта «Бережливая поликлиника» (2016–2017 гг.), приоритетного проекта

«Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (2017–2018 гг.), федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» в части создания и тиражирования «Новой модели организации оказания медицинской помощи (2019 г. по настоящее время)» [3; 4].

Основным способом внедрения изменений при создании и тиражировании «Новой модели организации оказания медицинской помощи» является реализация проекта по улучшению – выполнение последовательных мероприятий, направленных на оптимизацию повторяющегося процесса с применением методов и инструментов «Бережливого производства», выполняемых рабочей группой в условиях временных и ресурсных ограничений. Результатом такого проекта становится новый порядок организации рабочего процесса с лучшими показателями его результативности и эффективности, а также его закрепление в деятельности медицинской организации за счет стандартизации улучшений [5].

До конца 2023 г. в создании и тиражировании «Новой модели организации оказания медицинской помощи» в рамках федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» должны принять участие более 70 % поликлиник и поликлинических подразделений Российской Федерации [4], в том числе 100 % медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению [6].

Пермский край подключился к внедрению «бережливых технологий» в сфере охраны здоровья граждан в апреле 2017 г. в рамках второй волны первого этапа пилотного проекта «Бережливая поликлиника» в количестве двух пилотных поликлиник, с сентября 2017 г. к ним присоединились

еще 14 поликлиник, а к концу 2018 г. общее количество вовлеченных в проект поликлиник Пермского края составило 44. По итогам 2022 г. в создании и тиражировании «Новой модели организации медицинской помощи» приняли участие уже более 190 поликлиник и поликлинических подразделений – более 80 % медицинских организаций Пермского края, оказывающих первичную медико-санитарную помощь [7].

В первую очередь для улучшения были выбраны наиболее проблемные процессы деятельности поликлиник, с которыми связано наибольшее количество жалоб пациентов и посетителей поликлиник Пермского края: распределение и маршрутизация входящего потока пациентов, запись на прием, прием участковых врачей и врачей наиболее востребованных специальностей.

«Бережливые технологии» в значительной степени помогают повысить доступность, качество и безопасность медицинской помощи за счет повышения результативности и эффективности процессов оказания медицинской помощи, создания оптимальной логистики потоков пациентов, организации эргономики рабочего пространства, эффективного использования медицинской техники и оборудования, снабжения рабочих кабинетов медицинской организации запасами по принципу «точно вовремя». В конечном счете всё это повышает удовлетворенность пациентов условиями и результатами оказания медицинской помощи. При этом внедрение «бережливых технологий» и достижение целевых значений критериев «Новой модели организации оказания медицинской помощи» в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям, является государственным приоритетом [6].

Поликлиника городской детской клинической больницы № 3 им. И.П. Корюки-

ной г. Перми, главный врач И.Г. Шинкарик (далее – детская поликлиника), внедряет «бережливые технологии» с 2017 г.

Важным элементом успешного применения практики «Бережливого производства» является вовлечение работников организации в улучшение процессов. Начало вовлечения – это обучение. Обученные работники становятся источниками знаний, транслируют их в рабочем коллективе, формируют костяк рабочих команд проектов по улучшению.

Команда проекта состоит из 6–7 вовлеченных инициативных работников, заинтересованных в результате. Это могут быть не только врачи, но и медицинские сестры, регистраторы, администраторы, работники отдела кадров, бухгалтерии, вспомогательный персонал – любой работник, имеющий желание и способность инвестировать свое время для работы в проекте по улучшению 2–3 дня в неделю. При этом участие в ко-

манде должно быть добровольным. Обязательным также является положительное отношение всего персонала медицинской организации к проектной деятельности.

Ежегодно в детской поликлинике реализуется 2–3 проекта по улучшению. Реализация проектов осуществляется непрерывно. Один и тот же процесс может претерпевать несколько стадий улучшений.

Проект по улучшению реализуется в рамках определенной методологии и ограничивается жесткими временными рамками (рисунок).

Наряду с реализацией проектов по улучшению в детской поликлинике осуществляется тиражирование улучшений – внедрение стандартов улучшенных аналогичных процессов других медицинских организаций.

Цель исследования – провести анализ практики работы детской поликлиники в рамках проектов «Бережливого производства».

Продолжительность проекта не более 6 месяцев



Рис. Типовые этапы реализации проекта по улучшению [5]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве первого проекта по улучшению в детской поликлинике был реализован проект «Организация входящего потока пациентов на прием к врачу-педиатру участковому в дни приема условно больных детей». На этапе «Подготовка и открытие» в целях выбора рабочего процесса для улучшения перед началом реализации проекта проводилось предпроектное исследование: анкетирование родителей пациентов. Опрошено 39 человек. Установлена наиболее распространенная при обслуживании в детской поликлинике проблема – очередь на прием к врачу-педиатру участковому (31,5 %). На основании результатов анкетирования проведено картирование очередей перед кабинетами врачей-педиатров участковых – количественная оценка очереди каждый час рабочей смены в течение рабочей недели детской поликлиники. На этапе «Диагностика и целевое состояние» проводились: картирование потока, создание ценностей, анализ статистических данных медицинской информационной системы, анализ расписания работы кабинетов врачей-педиатров участковых, анализ первичной медицинской документации. Определена цель проекта по улучшению: сокращение очереди на прием и времени ожидания приема врача-педиатра участкового в дни приема условно больных детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ картирования очереди к участковому педиатру выявил наиболее проблемные дни работы педиатрического отделения с точки зрения очереди на прием: среда (3,1 человека), понедельник (3,6 человека), пятница (4,7 человека) – дни приема условно больных пациентов в детской поликлинике. Анализ текущего состояния процесса позволил установить, что количество талонов предварительной

записи на прием составило 12 штук (интервал приема 15 мин, время приема 3 ч); среднее количество записанных пациентов – 9,8 человека, среднее количество свободных талонов – 2,2 талона (18,3 %), средняя явка по записи – 6,5 человека, неявка – 3,3 человека (27,5 %); среднее количество пациентов, которых врач-педиатр принимает без предварительной записи, – 11 человек (62,9 %) (неформальный поток пациентов). Врач-педиатр принимал в среднем 17,5 пациента в период времени приема, рассчитанного на 12 талонов предварительной записи. Средняя очередь на прием к врачу-педиатру участковому составила 3,7 человека, средняя продолжительность ожидания приема – 37,8 мин, для пациентов неформального потока, соответственно, 5,3 человека и 52,4 мин. Структура потока пациентов на прием выглядела следующим образом: 67 % – на повторный прием по поводу заболевания, 19,1 % – на первичный прием по поводу заболевания и 13,9 % – с профилактической целью (непрофильные пациенты). Кроме того, среди приемов врачей-педиатров отмечались совмещенные приемы (при временном отсутствии врача-педиатра врач-педиатр соседнего участка осуществляет прием пациентов с двух участков одновременно). Средняя очередь на такие приемы оказалась в 2 раза больше: 5,0 против 2,3 человека.

Анализ выявленных проблем, проведенный с помощью инструмента «Пять почему», позволил выявить следующие причины: родители пациентов недостаточно информированы и мотивированы в отношении необходимости оформления предварительной записи на прием (по результатам анкетирования 76,3 % родителей пациентов в очереди не предпринимали попыток записаться на прием); поток пациентов на повторный прием по поводу заболевания превышает лимит записи; не организована работа с неявками пациентов на прием; здоровые дети старше года не могут записаться на прием в день приема ус-

ловно здоровых детей из-за возрастных ограничений записи; непрофильный поток пациентов по поводам, которые не требуют приема врача-педиатра, например, оформление справок; не организована плановая и экстренная замена врачей-педиатров участковых; не организован отдельный первичный прием детей по поводу заболевания, нуждающихся в неотложной помощи.

В рамках стартового совещания проекта по улучшению был утвержден следующий перечень контрмер по устранению коренных причин выявленных проблем:

- разработать и внедрить расписание приема врачей-педиатров на понедельник, среду и пятницу, в котором выделить утренние, дневные и вечерние приемы, увеличить лимит записи с 12 до 18 талонов за счет сокращения времени приема с 15 до 10 мин;

- организовать работу кабинета неотложной помощи, кабинета выдачи справок и направлений, распределять входящий поток пациентов посредством администратора холла на врачей-педиатров участковых (прием по предварительной записи), кабинет неотложной помощи (первичный прием по забо-

леванию без предварительной записи), кабинет выдачи справок и направлений; снять запрет на запись детей старше года на прием с профилактической целью по четвергам;

- разработать и внедрить цепочку взаимопомощи для плановой и экстренной замены врачей педиатров-участковых, запретить проведение совмещенных приемов врачами-педиатрами участковыми.

По итогам реализации проекта были получены следующие результаты: очередь на прием сократилась с 3,7 до 1,2 человека, время ожидания приема уменьшилось с 37,8 до 8 мин, доля неформального потока пациентов на прием снизилась с 62,9 до 32,6 %, доля первичных больных пациентов сократилась с 2,1 до 0 %, доля неявок по записи уменьшилась с 27,0 до 22,8 %, доля совмещенных приемов пациентов сократилась с 47,4 до 0 %. При этом все решения по улучшению носили организационный характер и не потребовали дополнительных инвестиций со стороны детской поликлиники.

Результаты улучшений в других проектах детской поликлиники представлены в таблице.

Результаты реализации проектов по улучшению в детской поликлинике

Проект по улучшению	Показатель достижения цели проекта	Исходное значение	Достигнутый результат
Сокращение времени прохождения профилактического медицинского осмотра несовершеннолетних в возрасте 12 месяцев	Количество визитов в медицинскую организацию, единица	3,3	1,0
	Время пребывания пациента в поликлинике, ч	3,8	1,9
	Количество человек в очереди на прием, абс.	3,8	1,5
	Время ожидания приема, минута	23,5	11,7
Организация потока условно здоровых пациентов на забор крови	Количество человек в очереди на заборный пункт крови, абс.	2,4	1,2
	Доля условно больных пациентов в потоке здоровых детей, %	8,3	0,0
	Доля здоровых детей старше года в часы забора крови у детей первого года жизни, %	62,5	30
Сокращение количества бумажных направлений на общий анализ крови	Доля бумажных направлений, %	32,0	16,0
	Количество человек в очереди на забор крови, абс.	1,9	1
Сокращение времени ожидания приема врача-отоларинголога	Количество человек в очереди на прием, абс.	2,7	1,0
	Доля неформального потока пациентов на прием, %	34,7	16,0
Сокращение времени ожидания приема врача-отоларинголога	Количество человек в очереди на прием, абс.	2,1	1,0
	Доля неформального потока пациентов на прием, %	28,2	14,0

Выводы

Таким образом, «бережливые технологии» предоставляют организаторам здравоохранения и руководителям медицинских организаций новые возможности по обеспечению доступной, качественной и безопасной медицинской помощи. Это особенно важно по отношению к первичной медико-санитарной помощи, на уровне которой подавляющее большинство пациентов начинает и заканчивает получать медицинскую помощь, и особенно ценно в отношении организации медицинской помощи детям. Следует отметить, что большая часть решений по улучшению в рамках «Бережливого производства» в здравоохранении являются организационными и не налагают на медицинскую организацию дополнительных материальных затрат.

Концепция «Бережливого производства» предполагает формирование в коллективе особой корпоративной культуры, в условиях которой руководитель медицинской организации приобретает более широкие возможности использовать, помимо материального поощрения, в качестве мотивации работников средства морального стимулирования – реализацию социальных потребностей работников, их потребность в признании и самоутверждении в коллективе, а также мотивацию работников действием – заряженность на продолжение деятельности от успехов достигнутых улучшений.

Библиографический список

1. ГОСТ Р 56020-2020. Бережливое производство. Основные положения и словарь. М.: Стандартиформ 2020; 16.
2. Адлер Ю.П., Шнер В.Л. Бережливость не роскошь, а средство выживания: предисловие к книге Джеймса П. Вумека, Дэниела Т. Джонса «Бережливое производство. Как

избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании». 2004, available at: <https://www.intalev.ru/library/articles/article.php?ID=5083>

3. Паспорт приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». Приложение к протоколу заседания президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 26.07.2017 № 8. СПС «Консультант Плюс», available at: <http://consultant.ru>.

4. Паспорт федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». Приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 № 3. СПС «Консультант Плюс», available at: <http://consultant.ru>.

5. Яковлева Т.В., Камкин Е.Г., Каракулина Е.В. и др. Реализация проектов по улучшению с использованием методов бережливого производства в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь: методические рекомендации Минздрава России. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации 2019.

6. Перечень поручений по реализации Послания Президента Федеральному Собранию от 20.02.2019 № Пр-294, available at: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/59898>.

7. Отчет о ходе реализации регионального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» (Пермский край) по состоянию на 31.12.2022, available at: <https://minzdrav.permkrai.ru/upload/iblock/aa7/gqogtkjfl1qu1rou03ys5p1ik8kz3cy5y.pdf>.

REFERENCES

1. P 56020-2020. State Standard Specification. Lean Production. Basic Thesis and Vocabulary. Moscow: Standartinform 2020; 16 (in Russian).

2. Adler Y.P., Shper V.L. Thrift is not a luxury but survival means. Foreword to the book by Womack, J., Jones, D "The lean Production. How to avoid the losses and achieve the prosperity of your company", 2004, available at: <https://www.intalev.ru/library/articles/article.php?ID=5083> (in Russian).

3. Passport of the foreground project "Establishment of a new model of a medical organization to provide primary health care". Addendum to the Minutes of the Session of the Presidium of the Council of the President on strategic development and foreground projects on 26.07.2017 № 8. Consultant Plus, available at: <http://consultant.ru> (in Russian).

4. Passport of the federal project "Development of the system of providing primary health care". Addendum to the Minutes of the Session of the project committee on the national project "Health care" on 14.12.2018 № 3. Consultant Plus, available at: <http://consultant.ru> (in Russian).

5. Yakovleva T.V., Kamkin Y.G., Karakulina Y.V. et al. Instructional Guidelines of the Ministry of Health of Russia "Realization of pro-

jects of improvement with the use of methods of lean production in primary health care organizations". Moscow: The Ministry of Health of the Russian Federation 2019 (in Russian).

6. A list of errands on the realization of the Message of the President to the Federal Assembly on 20.02.2019 № 294, available at: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/59898> (in Russian).

7. The report about the realization of the regional project "The Development of the system of primary health care" (Permsky Krai) on 31.12.2022, available at: <https://minzdrav.perm-krai.ru/upload/iblock/aa7/gqogtkjf1qu1rou03ys5p1ik8kz3cy5y.pdf> (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 27.03.2023

Одобрена: 03.04.2023

Принята к публикации: 07.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: О применении «бережливых технологий» в детской поликлинике / Е.А. Кочергина, Р.Н. Трефилов, И.Г. Шинкарик, Н.В. Минаева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 100–107. DOI: 10.17816/pmj402100-107

Please cite this article in English as: Kochergina E.A., Trefilov R.N., Shinkarik I.G., Minaeva N.V. On applying "economical technologies" in children's polyclinic. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 100-107. DOI: 10.17816/pmj402100-107

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.5 – 003.821 – 036.1

DOI: 10.17816/pmj402108-117

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО АМИЛОИДОЗА КОЖИ

М.Ю. Коберник*, В.Д. Елькин, Д.М. Денисова

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

A CLINICAL CASE OF FAMILIAL CUTANEOUS AMYLOIDOSIS

M.Yu. Kobernik*, V.D. Elkin, D.M. Denisova

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

Амилоидоз – редкое заболевание метаболического характера, связанное с образованием аномального белка амилоида и имеющее сложный механизм развития, в котором принимают участие наследственные, эндокринные, ферментные и иммунные факторы. Выделяют несколько типов амилоида, основные из которых AL – производное легких цепей иммуноглобулинов, AA – производное белка острой фазы α -глобулина, и амилоид, связанный с кератином, – АК. Амилоидоз может быть системным, с поражением различных органов и тканей и локализованным (местным). При локализованном амилоидозе кожи преимущественно определяется амилоид АК, при узловато-бляшечном варианте – амилоид АК и AL. Амилоидоз кожи преимущественно имеет доброкачественное течение, однако у 5–10 % пациентов с узловато-бляшечным вариантом амилоидоза кожи в дальнейшем формируются амилоидные изменения внутренних органов, поэтому данный вариант является потенциально системным.

Представлено описание клинического случая семейного амилоидоза кожи у матери и дочери. Заболевание началось у матери в 58 лет, у дочери в 37 лет без каких-либо явных причин. У матери кожный патологический процесс имел более выраженный характер с формированием в области бедер и голени множественных плотных узлов буровато-коричневого цвета диаметром 1,5–2,0 см, сливающихся между собой в крупные бугристые бляшки с экскориациями, серозно-геморрагическими корками и мелкопластинчатым шелушением на поверхности. У дочери на задней поверхности голени наблюдались единичные узлы диаметром 1,0–1,5 см, с четкими границами, без тенденции к слиянию.

© Коберник М.Ю., Елькин В.Д., Денисова Д.М., 2023

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Коберник М.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии;

Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии; Денисова Д.М. – студентка V курса лечебного факультета].

© Kobernik M.Yu., Elkin V.D., Denisova D.M., 2023

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology; Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology; Denisova D.M. – five-year student, Medical Faculty].

Для подтверждения диагноза применялось гистологическое и ультразвуковое исследование. Несмотря на то, что амилоидоз трудно поддается лечению, у обеих женщин довольно быстро была отмечена положительная динамика от проводимой терапии. Учитывая тот факт, что узловато-бляшечный амилоидоз кожи может предшествовать системному амилоидозу, обе женщины нуждаются в диспансерном наблюдении у терапевта для контроля за общим состоянием и своевременного выявления и коррекции поражения внутренних органов.

Ключевые слова. Узловато-бляшечный амилоидоз кожи, системный амилоидоз, генетические факторы, гистологическое исследование кожи.

Amyloidosis is a rare metabolic disease associated with the formation of an abnormal amyloid protein and has a complex mechanism of development in which hereditary, endocrine, enzyme and immune factors are involved. There are several types of amyloid, the main of which are AL – a derivative of the light chains of immunoglobulins, AA – a derivative of the acute phase of protein α -globulin and amyloid associated with keratin – AK. Amyloidosis can be systemic, with damage to various organs and tissues and localized (local). With localized amyloidosis of the skin, amyloid AK is mainly determined, with a nodular plaque variant – amyloid AK and AL. Amyloidosis of the skin mainly has a benign course, however, in 5–10 % of patients with a nodular-plaque variant of cutaneous amyloidosis, in the future amyloid changes in internal organs are formed, therefore this variant is potentially systemic.

A clinical case of familial cutaneous amyloidosis in a mother and a daughter is described. The disease began in the mother at the age of 58, in the daughter at 37 years old without any obvious reasons. In the mother, the cutaneous pathological process had a more pronounced character with the formation of multiple dense brownish-brown nodes in the hips and shins, 1,5–2,0 cm in diameter, merging into large bumpy plaques with excoriations, serous-hemorrhagic crusts and small-plate peeling on the surface. In the daughter, single nodes with a diameter of 1,0–1,5 cm, with clear boundaries, without a tendency to merge, were observed on the back surface of the shins.

Histological and ultrasonic examination was used to confirm the diagnosis. Despite the fact that amyloidosis is difficult to treat, a positive dynamics resulting from the therapy was noted quite quickly in both women. Given the fact that nodular plaque amyloidosis of the skin may precede the systemic amyloidosis, both women need to undergo a follow-up observation from a therapist to monitor the general condition and a timely detection and correction of internal organ damage.

Keywords. Nodular plaque amyloidosis of skin, systemic amyloidosis, genetic factors, histological examination of skin.

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз – редкое метаболическое заболевание, при котором происходит образование атипичного белка амилоида с последующим отложением его в тканях мезенхимального происхождения [1]. Термин «амилоидоз» предложил в 1854 г. Рудольф Вирхов, который выявил изменение окраски амилоидных поражений головного мозга на фиолетовую при добавлении серной кислоты и светло-голубую при добавлении йода, что характерно для крахмала и растительной целлюлозы (*amylon* – «содержащий крахмал») [2]. В развитии заболевания принима-

ют участие наследственные, эндокринные, ферментные и иммунные факторы; происходит образование клеток амилоидобластов, которые синтезируют амилоид [3].

Амилоид – фибриллярный белок, трехмерной β -складчатой структуры, который соединяется с полисахаридами плазмы крови, иммунными комплексами, кислыми гликозаминогликанами соединительной ткани, фибрином и кератином. Различают три основных типа амилоида: AL – производное легких цепей иммуноглобулинов, AA – производное белка острой фазы α -глобулина, и амилоид, связанный с кератином, – АК. При амилоидозе кожи преимущественно выявляется амило-

ид АК, при узловато-бляшечном варианте – амилоид АК и AL [4].

Выделяют системный и местный (локализованный) амилоидоз. При системном процессе амилоид откладывается в различных органах и тканях [5]. Системный амилоидоз может быть первичным (идиопатическим), наследственным, вторичным – связанным с другими заболеваниями (болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит, болезнь Рейтера, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, псориатический артрит, неспецифический язвенный колит, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, лепра, туберкулез, третичный сифилис, болезнь Ходжкина) и ассоциированным с миеломой [6]. При этом развиваются нарушение общего состояния, артралгии, миалгии, поражение периферических нервов с формированием туннельного карпального синдрома, изменения сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся кардиомегалией, аритмией и сердечной недостаточностью, кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта, синдром мальабсорбции, гепатомегалия, спленомегалия, почечная недостаточность, деменция при поражении головного мозга [7].

Системный амилоидоз сопровождается изменением кожи и слизистых оболочек с образованием плотных отеков, геморрагических высыпаний вокруг глаз, пойкилодермии, пахидермии, склеродермоподобных изменений, алопеции. На лице образуются гладкие полупрозрачные папулы янтарного цвета, имеющие сходство с ксантомами [8]. Язык уплотняется и увеличивается в 3–4 раза, становится малоподвижным, по периферии языка появляются петехии [9].

При поражении одного органа возникает локализованный (местный) амилоидоз. Локализованный амилоидоз кожи может развиваться первично или вторично, как следствие предшествующего кожного пато-

логического процесса (красный плоский лишай, атопический дерматит, хроническая язвенная пиодермия) [10]. Различают пятнистый, узелковый и узловато-бляшечный амилоидоз кожи [8; 11]. Пятнистый амилоидоз характеризуется появлением преимущественно на спине, в межлопаточной области буровато-коричневых гиперпигментированных пятен различных размеров, с четкими границами, овальной формы, сопровождающихся незначительным зудом [12]. При усилении инфильтрации могут образовываться мелкие папулы. Иногда очаг приобретает сетчатый рисунок или напоминает поверхность, покрытую рябью [13].

При узелковом амилоидозе наблюдается формирование на передней поверхности голеней и бедер на фоне плотного отека множественных, близко расположенных друг к другу, но не сливающихся, округлых полупрозрачных папул красно-коричнево-буроватого цвета, диаметром до 0,5 см, поверхность которых остается гладкой или покрывается мелкопластинчатыми сероватыми чешуйками [14]. Субъективно отмечается зуд, что приводит к образованию геморрагических корочек, эксфолиаций, а потом и лихенификации.

Узловато-бляшечный амилоидоз наблюдается реже двух предыдущих вариантов, его отличает возникновение плотных узлов диаметром 1–2 см, которые могут сливаться между собой с формированием бугристых бляшек с роговыми наслоениями и веррукозными разрастаниями на поверхности [15]. Излюбленной локализацией является разгибательная поверхность голеней. Патологический процесс сопровождается выраженным зудом. В регрессе отмечаются атрофические изменения. У 5–10 % пациентов с узловато-бляшечным амилоидозом впоследствии развиваются амилоидные поражения внутренних органов [16].

Диагностика амилоидоза кожи основывается на данных клинической картины и гистологического (в том числе гистохимического) исследования, при котором в результате окрашивания гематоксилином и эозином обнаруживают отложение амилоида в виде кристаллов или аморфных глыбок розового цвета в дерме, вокруг волосяных фолликулов, сосудов, протоков потовых и сальных желез [17]. Вокруг отложений амилоида определяются фибробласты и плазматические клетки, эластические волокна отсутствуют. Воспалительной реакции не наблюдается или она незначительная. В эпидермисе отмечается гиперкератоз и акантоз, более выраженные при узловато-бляшечном варианте.

Применяют исследование в поляризационном микроскопе с окрашиванием конго рот, которое распределяется вдоль амилоидных фибрилл, усиливая их анизотропию и обеспечивая яблочно-зеленое свечение с двойным лучепреломлением [18].

Дифференциальную диагностику амилоидоза кожи проводят с микседематозным лихеном, лишаям Видаля, претибиальной микседемой, веррукозным красным плоским лишаем, узловатой почесухой Гайда, бородавчатым туберкулезом кожи [19].

Амилоидоз кожи сложно поддается лечению. Используют аминоксинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин), унитиол, системные ретиноиды (ацитретин). Наружно применяют обкалывание очагов глюкокортикостероидами, окклюзионные повязки с глюкокортикостероидными мазями, кальципотриол, ихтиол, электрофорез с лидазой, компрессы с 10–50%-ным раствором димексида, лазеротерапию [20].

Прогноз определяется вариантом амилоидоза. Локализованный амилоидоз кожи в большинстве случаев имеет доброкачественный характер, однако при узловато-бляшечном варианте рекомендуется регулярное наблюдение для исключения или своевременной

диагностики системности патологического процесса. При системном амилоидозе продолжительность жизни составляет от 5 месяцев до нескольких лет; неблагоприятным считается амилоидоз, ассоциированный с миеломой, а также амилоидоз с поражением сердца и почек [21].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим описание клинического случая амилоидоза кожи у матери и дочери.

Пациентка Л., 1954 г. р., обратилась с жалобами на высыпания на голенях и бедрах, сопровождающиеся периодическим зудом умеренной интенсивности. Впервые высыпания появились в 2012 г., без видимых причин. Пациентка обратилась к дерматовенерологу, было выполнено гистологическое исследование, по данным которого был поставлен диагноз амилоидоза кожи. Проводилось лечение гидроксихлорохином, пентоксифиллином и наружно флутиказоном. Кожный патологический процесс разрешился в течение месяца очагами гиперпигментации, впоследствии эти очаги побледнели. В течение 9 лет, до настоящего эпизода, новых высыпаний не отмечалось.

Из анамнеза жизни известно, что у родственников ранее амилоидоза не наблюдалось. Аллергологический анамнез спокоен. Профессиональные вредности и вредные привычки отрицает. Замужем, всего беременностей было 4, из них две закончились срочными родами, две – медицинскими абортами в сроке до 10 недель. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., узловой зоб I ст., эутиреоз, хронический гастрит с 25 лет, хронический холецистит.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 165 см, масса тела 72 кг, индекс массы тела 26,5 (избыток массы). Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 72 уд. в мин, АД 135/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот

при пальпации мягкий, безболезненный, печень определяется у края реберной дуги. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Выполнено общеклиническое обследование: в общем анализе крови – гипохромная анемия легкой степени тяжести (эритроциты – $3,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 109 г/л, лейкоциты – $6,8 \cdot 10^9/л$, тромбоциты – $310 \cdot 10^9/л$, СОЭ – 7 мм/ч). В общем анализе мочи изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови незначительное повышение уровня холестерина – 5,5 ммоль/л (норма до 5,2 ммоль/л), остальные показатели в пределах нормальных значений. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: перегиб шейки желчного пузыря, признаки хронического холецистита. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: узловой зоб I степени. Ультразвуковое исследование сердца: гипертрофия левого желудочка. МРТ головного мозга: данных за патологические изменения головного мозга не обнаружено.

Status localis: кожный патологический процесс распространенный, симметричный, располагается на наружной поверхности бедер и голеней, представлен полиморфными высыпаниями в виде узлов полушаровидной формы, плотной консистенции, буровато-коричневого цвета, диаметром 1,5–2,0 см, некоторые из узлов сливаются между собой с формированием бугристых бляшек 3,0–3,5 см в ширину и 4,5–5,0 см в длину, с четкими границами, неправильной формы; на поверхности узлов и бляшек эксфолиации, серозно-геморрагические корки и мелкопластинчатое шелушение, грубые чешуйки сероватого цвета (рис. 1).

Ультразвуковое высокочастотное исследование кожи 25 МГц в области задней поверхности правой голени: толщина эпидермиса 120 мкм, дермы – 4200 мкм, дерма ги-

поэхогенна, неоднородной структуры, диффузно определяются эхогенные образования неправильной формы диаметром 300–700 мкм, отграничение от гиподермы четкое. Гиподерма визуализируется хорошо, толщина от 12 до 15 мм, ультразвуковая плотность однородная. Заключение: данные могут свидетельствовать об амилоидозе кожи.

Гистологическое исследование: в эпидермисе отмечается акантоз и гиперкератоз, в дерме дезорганизация и фрагментация коллагеновых волокон, эозинофильные дольчатые отложения. При окраске конго рот в поляризованном свете определяется светло-зеленое свечение с двойным лучепреломлением. Заключение: амилоидоз кожи.

На основании данных анамнеза болезни, клинической картины, гистологического и ультразвукового исследования кожи был установлен диагноз: узловато-бляшечный амилоидоз кожи.



Рис. 1. Пациентка Л., 1954 г.р. (мать). Формирование бугристых бляшек при узловато-бляшечном варианте амилоидоза кожи

Назначено лечение: инъекции бетаметазона по 1,0 мл внутримышечно один раз в неделю № 3, гиалуронидаза по 64 УЕ один раз в день в течение двух недель подкожно, прием внутрь ксантинола никотината по 150 мг 3 раза в день и наружно клобетазол один раз в день в течение месяца. После проведенного лечения наблюдался полный регресс высыпаний.

Через 8 месяцев пациентка Е., 1984 г. р., дочь пациентки Л., обратилась с жалобами на высыпания на голених, сопровождающиеся интенсивным зудом. Ранее изменений кожи не наблюдалось. Начало заболевания ни с чем не связывает.

Из анамнеза жизни известно, что у матери в 2012 г. обнаружен амилоидоз кожи. Аллергических реакций не отмечалось, вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Замужем, всего было 2 беременности, которые закончились срочными родами. Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 170 см, масса тела 60 кг, индекс массы тела 20,7 (норма). Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 78 уд. в мин, АД 115/70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень определяется у края реберной дуги. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Выполнено общеклиническое обследование: в общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови отклонений показателей от нормальных значений не отмечено. При ультразвуковом исследовании сердца, органов брюшной полости, почек, щитовидной железы изменений не обнаружено. МРТ головного мозга: данных за патологические изменения головного мозга не выявлено.

Status localis: кожный патологический процесс распространенный, симметричный,

располагается на задней поверхности голених, представлен высыпаниями в виде единичных узлов полушаровидной формы диаметром 1,0–1,5 см, с четкими границами, без слияния друг с другом, плотноватой консистенции, красновато-коричневого цвета, на поверхности узлов множественные эксфолиации, корочки серозно-геморрагического характера и умеренное мелкопластинчатое шелушение плотными светло-коричневого цвета чешуйками (рис. 2).



Рис. 2. Пациентка Е., 1984 г.р. (дочь).
Образование единичных узлов при узловатобляшечном варианте амилоидоза кожи

Ультразвуковое высокочастотное исследование кожи 25 МГц в области задней поверхности правой голени: эпидермис – 110 мкм, толщина дермы – 2700 мкм, средняя ультразвуковая плотность – 35–40 единиц; структура неоднородная, визуализируются экзогенные включения диаметром 200–400 мкм, отграничение от гиподермы

четкое. Гиподерма определяется хорошо, толщина от 8 мм, ультразвуковая плотность однородная. Заключение: данные могут говорить об амилоидозе кожи.

Гистологическое исследование: в эпидермисе определяется акантоз и гиперкератоз; в дерме гомогенизация и фрагментация коллагеновых волокон, при окраске гематоксилином и эозином выявляются кристаллы ярко-розового цвета, при окраске генцианвиолетом – кристаллы красного цвета. Выявляются единичные сосуды с периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, с примесью плазматических клеток.

На основании данных анамнеза, клинической картины и гистологического исследования кожи был установлен диагноз: узловато-бляшечный амилоидоз кожи.

Назначено лечение: внутрь гидроксихлорохин по 200 мг 2 раза в день в течение двух недель ипентоксифиллин по 100 мг 2 раза в день, наружно клобетазол один раз в день в течение месяца. На фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика: узлы регрессировали, с формированием очагов вторичной гиперпигментации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен случай семейного узловато-бляшечного амилоидоза кожи у матери и дочери. Примечательно, что у матери заболевание возникло в более позднем возрасте (58 лет), чем у дочери (37 лет). Обе женщины начало заболевания ни с чем не связывают. У матери после первого эпизода проявлений амилоидоза кожи ремиссия сохранялась 9 лет. Из сопутствующих заболеваний у матери отмечены гипертоническая болезнь II ст., узловой зоб I ст., эутиреоз, хронический гастрит, хронический холецистит; у дочери – хронический гастродуоденит.

У матери кожный патологический процесс более распространенный, с локализации

ей в области бедер и голеней, представлен множественными узлами, сливающимися в бугристые бляшки значительных размеров. У дочери патологический процесс расположен только на голенях в виде единичных узлов, меньших по размерам, чем у матери, без склонности к слиянию, однако с более выраженным зудом. У обеих женщин диагноз подтвержден гистологическим и ультразвуковым исследованием. Обращает на себя внимание достаточно быстро развившаяся положительная динамика при лечении у обеих женщин, хотя обычно амилоидоз отличается резистентностью к проводимой терапии [22].

Следует отметить, что у матери и дочери амилоидоз имеет локализованный (местный) характер с поражением кожи, у обеих клинически определен один, наиболее редкий вариант кожного амилоидоза – узловато-бляшечный. Важно помнить, что хотя амилоидоз кожи в целом протекает доброкачественно, именно его узловато-бляшечный вариант может со временем трансформироваться в системный амилоидоз [23].

Выводы

Амилоидоз – редкая патология обменного характера, возникающая вследствие формирования аномального белка амилоида и имеющая сложный патогенез. Данный клинический случай семейного амилоидоза у матери и дочери демонстрирует роль генетических факторов в развитии этого заболевания. Наследственные факторы оказывают влияние на иммунные, ферментные и эндокринные механизмы, способствуя образованию особого клона клеток – амилоидобластов, продуцирующих амилоид. У обеих пациенток выявлен редкий вариант – узловато-бляшечный амилоидоз кожи, который имеет потенциально системный характер и может предшествовать амилоидному поражению внутренних органов. Поэтому обе женщины

подлежат диспансерному наблюдению у терапевта для контроля за общим состоянием организма и своевременного выявления и лечения системного процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Molina-Ruiz A.M., Cerroni L., Kutzner H., Requena L.* Cutaneous deposits. *Am. J. Dermatopathol.* 2014; 36 (1): 1–48. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3182740122.
2. *Sipe J.D., Cohen A.S.* Review: history of the amyloid fibril. *J. Struct. Biol.* 2000; 130 (2–3): 88–98. DOI: 10.1006/jsbi.2000.4221.
3. *Pepys M.B.* Amyloidosis. *Annu. Rev. Med.* 2006; 57: 223–241. DOI: 10.1146/annurev.med.57.121304.131243.
4. *Merlini G., Bellotti V.* Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (6): 583–596. DOI: 10.1056/NEJMra023144.
5. *Comenzo R.L.* Amyloidosis. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2006; 7 (3): 225–236. DOI: 10.1007/s11864-006-0015-8.
6. *Carretero M., Aguirre M.A., Villanueva E., Nucifora E., Posadas-Martínez M.L.* Features and evolution of patients with systemic amyloidosis and cardiac involvement. *Arch. Cardiol. Mex.* 2022; 92 (1): 60–67. DOI: 10.24875/ACM.21000011
7. *Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R.* Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (17): 1805–1813. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1805
8. *Schreml S., Szeimies R.M., Vogt T., Landthaler M., Schroeder J., Babilas P.* Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20 (2): 152–160. DOI: 10.1684/ejd.2010.0842.
9. *Indu S., Deb Roy I., Tewari R., Pramanik S.* Oral amyloidosis: A case report and diagnostic algorithm. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2021; 25 (3): 559. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_227_20.
10. *Fernandez-Flores A.* Cutaneous amyloidosis: a concept review. *Am. J. Dermatopathol.* 2012; 34 (1): 1–14. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31823465c7.
11. *Mebrotra K., Dewan R., Kumar J.V., Dewan A.* Primary cutaneous amyloidosis: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11 (8): WC01–WC05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24273.10334.
12. *Weidner T., Illing T., Elsner P.* Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18 (5): 629–642. DOI: 10.1007/s40257-017-0278-9.
13. *Kuseyri O., Haas D., Lang N., Schäkel K., Bettendorf M.* Amyloidosis cutis dyschromica, a rare cause of hyperpigmentation: a new case and literature review. *Pediatrics.* 2017; 139 (5): e2016–0170. DOI: 10.1542/peds.2016-0170.
14. *Ladizinski B., Lee K.C.* Lichen amyloidosis. *CMAJ* 2014; 186 (7): 532. DOI: 10.1503/cmaj.130698.
15. *Gerard E., Ly S., Cogrel O., Pham-Ledard A., Faucomneau A., Penchbet I., Oubabache N., Vergier B., Beylot-Barry M.* Primary localized cutaneous nodular amyloidosis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2016; 143 (2): 134–148. DOI: 10.1016/j.annder.2015.10.596. Epub 2015 Dec 24.
16. *Steciuk A., Domp Martin A., Troussard X., Verneuil L., Macro M., Comoz F., Leroy D.* Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *Int. J. Dermatol.* 2002; 41 (3): 127–132. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01411.x.
17. *Wisniewski B., Wechalekar A.* Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta. Haematol.* 2020; 143 (4): 312–321. DOI: 10.1159/000508022.
18. *Bely M.* Histochemical differential diagnosis and polarization optical analysis of amyloid and amyloidosis. *Scientific. World. Journal* 2006; 6: 154–168. DOI: 10.1100/tsw.2006.35.
19. *Wechalekar A., Gillmore J.D., Hawkins P.N.* Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387 (10038): 2641–2654. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.

20. *Dember L.M.* Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (3): 469–472. DOI: 10.1681/ASN.2008070793.

21. *Picken M.M.* The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta. Haematol.* 2020; 143 (4): 322–334. DOI: 10.1159/000506696.

22. *Lin Y., Chu G.* Successful treatment of poikiloderma-like cutaneous amyloidosis: a case report and literature review. *Indian. J. Dermatol.* 2021; 66 (4): 434–437. DOI: 10.4103/ijid.IJD_764_19.

23. *Veelken K., Hegenbart U., Schonland S.O., Blank N.* Local and systemic light chain amyloidosis in patients with rheumatic diseases. *Z. Rheumatol.* 2020; 79 (7): 660–668. DOI: 10.1007/s00393-020-00848-6.

REFERENCES

1. *Molina-Ruiz A.M., Cerroni L., Kutzner H., Requena L.* Cutaneous deposits. *Am. J. Dermatopathol.* 2014; 36 (1): 1–48. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3182740122.

2. *Sipe J.D., Cohen A.S.* Review: history of the amyloid fibril. *J. Struct. Biol.* 2000; 130 (2–3): 88–98. DOI: 10.1006/jsbi.2000.4221.

3. *Pepys M.B.* Amyloidosis. *Annu. Rev. Med.* 2006; 57: 223–241. DOI: 10.1146/annurev.med.57.121304.131243.

4. *Merlini G., Bellotti V.* Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (6): 583–596. DOI: 10.1056/NEJMr023144.

5. *Comenzo R.L.* Amyloidosis. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2006; 7 (3): 225–236. DOI: 10.1007/s11864-006-0015-8.

6. *Carretero M., Aguirre M.A., Villanueva E., Nucifora E., Posadas-Martínez M.L.* Features and evolution of patients with systemic amyloidosis and cardiac involvement. *Arch. Cardiol. Mex.* 2022; 92 (1): 60–67. DOI: 10.24875/ACM.21000011

7. *Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R.* Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (17): 1805–1813. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1805

8. *Schreml S., Szeimies R.M., Vogt T., Landthaler M., Schroeder J., Babilas P.* Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20 (2): 152–160. DOI: 10.1684/ejd.2010.0842.

9. *Indu S., Deb Roy I., Tewari R., Pramanik S.* Oral amyloidosis: A case report and diagnostic algorithm. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2021; 25 (3): 559. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_227_20.

10. *Fernandez-Flores A.* Cutaneous amyloidosis: a concept review. *Am. J. Dermatopathol.* 2012; 34 (1): 1–14. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31823465c7.

11. *Mebrotra K., Dewan R., Kumar J.V., Dewan A.* Primary cutaneous amyloidosis: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11 (8): WC01–WC05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24273.10334.

12. *Weidner T., Illing T., Elsner P.* Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18 (5): 629–642. DOI: 10.1007/s40257-017-0278-9.

13. *Kuseyri O., Haas D., Lang N., Schäkel K., Bettendorf M.* Amyloidosis cutis dyschromica, a rare cause of hyperpigmentation: a new case and literature review. *Pediatrics.* 2017; 139 (5): e2016–0170. DOI: 10.1542/peds.2016-0170.

14. *Ladizinski B., Lee K.C.* Lichen amyloidosis. *CMAJ* 2014; 186 (7): 532. DOI: 10.1503/cmaj.130698.

15. *Gerard E., Ly S., Cogrel O., Pham-Le-dard A., Fauconneau A., Penchet I., Ouhabrache N., Vergier B., Beylot-Barry M.* Primary localized cutaneous nodular amyloidosis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2016; 143 (2): 134–148. DOI: 10.1016/j.jannder.2015.10.596. Epub 2015 Dec 24.

16. *Steciuk A., Domp Martin A., Troussard X., Verneuil L., Macro M., Comoz F., Leroy D.* Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *Int. J. Dermatol.* 2002; 41 (3): 127–132. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01411.x.

17. Wisniowski B., Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta. Haematol.* 2020; 143 (4): 312–321. DOI: 10.1159/000508022.

18. Bely M. Histochemical differential diagnosis and polarization optical analysis of amyloid and amyloidosis. *Scientific. World. Journal* 2006; 6: 154–168. DOI: 10.1100/tsw.2006.35.

19. Wechalekar A., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387 (10038): 2641–2654. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.

20. Dember L.M. Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (3): 469–472. DOI: 10.1681/ASN.2008070793.

21. Picken M.M. The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta. Haematol.* 2020; 143 (4): 322–334. DOI: 10.1159/000506696.

22. Lin Y., Chu G. Successful treatment of poikiloderma-like cutaneous amyloidosis: a case report and literature review. *Indian. J. Dermatol.* 2021; 66 (4): 434–437. DOI: 10.4103/ijd.IJD_764_19.

23. Veelken K., Hegenbart U., Schonland S.O., Blank N. Local and systemic light chain amyloidosis in patients with rheumatic diseases. *Z. Rheumatol.* 2020; 79 (7): 660–668. DOI: 10.1007/s00393-020-00848-6.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 28.12.2022

Одобрена: 14.01.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Коберник, М.Ю. Клинический случай семейного амилоидоза кожи / М.Ю. Коберник, В.Д. Елькин, Д.М. Денисова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 108–117. DOI: 10.17816/pmj402108-117

Please cite this article in English as: Kobernik M.Yu., Elkin V.D., Denisova D.M. A Clinical case of familial cutaneous amyloidosis. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 108-117. DOI: 10.17816/pmj402108-117

Научная статья
УДК 617-089.844
DOI: 10.17816/pmj402118-122

СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОНЕЧНОСТИ У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКОЙ

А.М. Емельянова^{1,2}

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Первая республиканская клиническая больница, г. Ижевск, Россия

A COMPLEX CLINICAL CASE OF SEVERE TRAUMATIC LIMB INJURY IN A YOUNG PATIENT WITH POSITIVE DYNAMICS

A.M. Emelyanova^{1,2}

¹Izhevsk State Medical Academy,

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation

Проведен ретроспективный анализ клинического случая пациентки, находящейся на лечении в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», г. Ижевск. В Удмуртской Республике остро стоит проблема травматизации населения, причиной чего являются дорожно-транспортные происшествия. В статье рассмотрен случай лечения сочетанной автодорожной травмы. В результате комплексной терапии (дезинтоксикационной, антибактериальной, симптоматической, цитокинотерапии) травматической болезни, местной подготовки ран и проведения аутодермопластики, удалось достичь положительного исхода госпитализации – выписки пациента с сохраненной нижней конечностью.

Проведенный анализ клинического случая показал, что своевременно осуществленная комплексная терапия пациентки благополучно сказалась на дальнейшем ее состоянии и лечении. Уже на 23-е сутки с момента получения травмы пациентка была подготовлена к проведению пластического закрытия дефектов кожи, а эпителизация ран произошла на 7-е сутки после проведенной аутодермопластики. Также при включении в системную терапию цитокина наблюдалось сокращение сроков заживления ран.

Ключевые слова. Сочетанная травма, травматическая отслойка кожи, иммуномодулирующая терапия.

A retrospective analysis of a clinical case of the patient receiving treatment at the First Republican Clinical Hospital (Izhevsk) was carried out. In Udmurt Republic, there is an acute problem of traumatization of the population caused by road accidents. In the article, there is presented the case of treatment of the concomi-

© Емельянова А.М., 2023
тел. +7 919 911 94 61
e-mail: Interessent.4@gmail.com
[Емельянова А.М. – аспирант кафедры факультетской хирургии, врач-комбустиолог первой квалификационной категории, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9180-6944>].

© Emelyanova A.M., 2023
tel. +7 919 911 94 61
e-mail: Interessent.4@gmail.com
[Emelyanova A.M. – postgraduate student of the Department of Faculty Surgery, combustiologist of the first qualification category, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9180-6944>].

tant automobile injury. As a result of complex therapy (disintoxication, antibacterial, symptomatic, cytokine therapy) of this traumatic disease, a local preparation of wounds and autodermoplasty, we managed to reach a positive outcome of hospitalization – discharge from the hospital with the preserved low extremity.

The analyzed clinical case showed that a timely applied complex therapy had a favourable effect on the patient's health status and treatment. Already on the day 23 from the moment of being injured, the patient was prepared to plastic closing of skin defects, and epithelization of wounds occurred on the day 7 after the autodermoplasty made. The period of wound healing was reduced when including cytokine in the systemic therapy.

Keywords. Concomitant injury, traumatic detachment of skin, immunomodulating therapy.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в результате дорожно-транспортных происшествий погибает около 1,25 млн человек в год. Зачастую вследствие таких катастроф пострадавшие получают сочетанные травмы, являющиеся высокоэнергетическими [1]. Инвалидность от дорожно-транспортных травм является многофакторной и в значительной степени обусловлена такими травмами, как перелом нижних конечностей, черепно-мозговая травма, открытые раны, ампутации пальцев, а также травмы мышц и сухожилий. Эти состояния часто требуют медицинского лечения для предотвращения долговременной инвалидности, которое не всегда доступно в районах с высоким уровнем дорожно-транспортного травматизма [2].

Сочетанная травма (СТ), обусловленная дорожно-транспортным травматизмом является глобальной медико-социальной проблемой. Наиболее часто попадают в аварии пешеходы, велосипедисты и мотоциклисты, а также люди, которые ездят на электросамокатах на долю которых приходится 49 % всех сочетанных травм в результате дорожно-транспортных происшествий – как правило, это люди трудоспособного (от 15 до 49 лет) возраста. В мире ежегодно более 5 млн человек погибают от различных травм. У людей в возрастных группах от 5 до 49 лет травмы занимают 1-е место в общей структуре смертности населения [3].

Перед специалистами встают вопросы качественного оказания первичной специализированной помощи, выведения пострадавшие

го из шока, грамотного ведения раннего посттравматического периода, профилактика осложнений и реабилитация пациента [4].

Цель исследования – рассмотреть клинический случай лечения пациента с сочетанной автодорожной травмой, а также осуществить ретроспективный анализ лечения пациента с травматической отслойкой кожи в результате ДТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ клинического случая пациентки, находящейся на лечении в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», г. Ижевск.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 19 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи с места ДТП в приемное отделение травм центра Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР») г. Ижевска с диагнозом: сочетанная автодорожная травма. Открытый оскольчатый перелом обеих лодыжек и переднего края большеберцовой кости левой голени с дефектом костной ткани наружной лодыжки и большеберцовой кости, со смещением отломков, вывихом стопы кнутри. Обширная рваноскальпированная рана левой голени и стопы с травматической отслойкой кожи по 2-му типу (общая площадь 8 %). ЗЧМТ. Перелом заты-

лочной кости. Ушиб головного мозга. Травматический шок 2-й степени.

На момент поступления в стационар пострадавшая находилась в сознании, предъявляла жалобы на боль в ранах, слабость, головную боль. Анамнез настоящего заболевания: 04.10.2022 по дороге на работу на пешеходном переходе была сбита автобусом. Анамнез жизни: сахарный диабет, туберкулез, вирусные гепатиты, заболевания, передающиеся половым путем, ВИЧ – отрицала. Оперативных вмешательств не проводилось, травм не было. Хронические соматические заболевания отрицает, наркотические препараты не употребляет, гемотрансфузий пациенту не проводилось. Объективно при исследовании: общее состояние тяжелое. В сознании, заторможена. Кожные покровы бледные, теплые. Дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 88 в мин. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. При исследовании системы пищеварения: язык сухой, чистый, налета нет. Живот участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Локальный статус: иммобилизации нет, повязка на левой голени на всем протяжении пропитана кровью. Имеется скальпированная рана по передней, внутренней и наружной поверхности левой голени от уровня на 2 см выше надколенника и до уровня подтаранного сустава с отслойкой кожи на 3/4 окружности с фасцией, мышцы передней группы и камбаловидная расслаены, размяты, в ране обрывки фасций и скелетированный малоберцовый нерв. Стопа в положении полного вывиха кнутри под 90°, голеностопный сустав открыт (рис. 1). В ране отломок медиальной лодыжки, дефект переднего края большеберцовой кости и чешуйчатый перелом наружной лодыжки с дефектом. Пульс на задней большеберцовой артерии за лодыжкой отчетливый. Пальцы левой стопы теплые, качественные движения пальцев сохранены, чувствительность снижена.



Рис. 1. Стопа в положении полного вывиха кнутри под 90°, голеностопный сустав открыт

В экстренном порядке выполнены анализы крови, компьютерная томография головы, шеи, грудной клетки и живота, УЗИ сосудов левой нижней конечности, проведены консультации нейрохирурга, хирурга, комбустиолога. Предварительный диагноз при поступлении: сочетанная автодорожная травма. Открытый оскольчатый перелом обеих лодыжек и переднего края большеберцовой кости левой голени с дефектом костной ткани наружной лодыжки и большеберцовой кости, со смещением отломков, вывихом стопы кнутри. Обширная рваноскальпированная рана левой голени и стопы с травматической отслойкой кожи по 2-му типу (общая площадь 8 %). ЗЧМТ. Перелом затылочной кости. Ушиб головного мозга. Травматический шок 2-й степени.

В приемном отделении продолжалась противошоковая терапия, начатая на догоспитальном этапе. Из приемного отделения пациентка была доставлена в операционное отделение для проведения экстренной операции. В операционной работали две бригады – травматологическая и хирургов-комбустиологов.

Пациентке был выполнен остеосинтез лодыжек левой голени и трансартикулярная фиксация левой стопы спицами, первичная хирургическая обработка ран, обработка кожного лоскута по Красовитову (рис. 2).



Рис. 2. Обработка кожного лоскута по Красовитову



Рис. 3. 23-й день, подготовка к аутодерматопластике

В послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении реанимации, где проводилась инфузионная, трансфузионная, обезболивающая, антибактериальная, иммуномодулирующая терапия, вводились препараты, корректирующие реологические свойства крови. Также была выполнена профилактика столбняка и введена противогангренозная сыворотка. На 2-е сутки пациентка была переведена в травматологическое отделение, где выполнялись перевязки и динамический контроль за состоянием кожного лоскута, через 5 дней после операции четко отграничились

участки некроза кожного лоскута, через неделю для дальнейшего лечения и подготовки к кожной пластике пациентка была переведена в ожоговое отделение. На момент перевода были участки влажно-высыхающего струпа на левой голени общей площадью 2 %. К 23-му дню после травмы некротизированные участки были очищены и раны подготовлены к аутодерматопластике (рис. 3).

Пациентке была выполнена аутодерматопластика расщепленными кожными лоскутами, взятыми с левого бедра. На седьмые сутки после операции полное приживление аутоотрансплантатов (рис. 4), пациентка выписана на амбулаторное лечение у травматолога.



Рис. 4. Приживление аутоотрансплантатов

В связи с распространенностью травм в авариях необходима рациональная комплексная терапия, которая является основой при лечении сочетанных автодорожных травм в качестве базы для приживания аутоотрансплантата при аутодерматопластике. Аутодерматопластика дает возможность одномоментного закрытия внушительных ран, также проста в выполнении и имеет малую травматичность. Данная опера-

ция, даже если послеоперационный период будет протекать неблагоприятно, не приведет к ухудшению состояния пациента, также ее проведение не сопровождается обильной кровопотерей, что делает ее уникальной. Стоит отметить и то, что во время операции серьезного ущерба донорской зоне не наносится.

Выводы

1. Анализируя данный клинический случай лечения сочетанной травмы, выявлено, что при проведении комплексной терапии пациентка была подготовлена к проведению пластического закрытия дефектов кожи на 23-и сутки с момента получения травмы, эпителизация ран произошла на 7-е сутки после аутодермопластики.

2. С включением в системную терапию цитокина у пациентки наблюдалось сокращение сроков заживления ран, уменьшение сроков между оперативными вмешательствами.

Библиографический список

1. Гуманенко Е.К., Завражнов А.А., Супрун А.Ю., Хромов А.А. Тяжелая сочетанная травма и политравма: определение, классификация, клиническая характеристика, исходы лечения. Политравма 2021; 4.
2. Стяжкина С.Н., Сыркина Н.В., Грызева А.С., Торопова Д.С., Малыгин А.Л. Анализ данных о пострадавших с травмами грудной клетки и брюшной полости. Научный альманах 2015; 10 (3): 358–340.
3. Стяжкина С.Н., Пелина Н.А., Брагина Е.Ю., Захарова Е.А. Сочетанные травмы. Вестник науки и образования 2017; 3 (27).

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Емельянова, А.М. Сложный клинический случай тяжелого травматического повреждения конечности у молодой пациентки с положительной динамикой / А.М. Емельянова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 118–122. DOI: 10.17816/pmj402118-122

Please cite this article in English as: Emelyanova A.M. A Complex clinical case of severe traumatic limb injury in a young patient with positive dynamics. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 118-122. DOI: 10.17816/pmj402118-122

4. Полуян И.А., Флюрик С.В. Медицина экстремальных ситуаций: пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов: в 3 ч. Ч. 1. Основы медицины катастроф. Гродно: ГрГМУ 2015; 240.

REFERENCES

1. Gumanenko E.K., Zavrazhnov A.A., Suprun A.Yu., Khromov A.A. Severe combined trauma and polytrauma: definition, classification, clinical characteristics, treatment outcomes. *Polytrauma* 2021; 4.
2. Styazhkina S.N., Syrkina N.V., Gryazeva A.S., Toropova D.S., Malygin A.L. Analysis of data on victims with chest and abdominal injuries. *Scientific Almanac* 2015; 10 (3): 358–340 (in Russian).
3. Styazhkina S.N., Pelina N.A., Bragina E.Y., Zakharova E.A. Combined injuries. *Bulletin of Science and Education* 2017; 3 (27) (in Russian).
4. Poluyan I.A., Flurik S.V. Medicine of extreme situations: a manual for students of medical and pediatric faculties: in 3 hours 1. Fundamentals of disaster medicine. Grodno: GrSMU 2015; 240 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 19.01.2023

Одобрена: 10.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Научная статья

УДК 618.19: 616-006.6

DOI: 10.17816/pmj402123-130

ОПЫТ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Т.А. Обоскалова¹, М.В. Коваль¹, О.Ю. Севостьянова^{1*}, М.И. Магдалянова², А.В. Фазылова¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург, Россия

EXPERIENCE OF PERSONALIZED MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY

T.A. Oboskalova¹, M.V. Koval¹, O.Yu. Sevostyanova^{1*}, M.I. Magdalyanova², A.V. Fazylova¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russian Federation

Проведен анализ клинического случая пациентки с раком молочной железы, ассоциированным с беременностью, наблюдающейся в этот период в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Использована информация, полученная из электронной карты акушерской базы данных и истории болезни из онкологического диспансера, представляющие результаты клинического обследования, а также данные инструментальных и лабораторных методов исследования. Тактика ведения данной пациентки обсуждалась на Областном акушерском и междисциплинарном консилиуме с участием врачей-онкологов, была выбрана компромиссная концепция, подразумевающая хирургическое лечение злокачественного новообразования с последующей химиотерапией

© Обоскалова Т.А., Коваль М.В., Севостьянова О.Ю., Магдалянова М.И., Фазылова А.В., 2023

тел. +7 912 262 02 79

e-mail: marinakoval1203@gmail.com

[Обоскалова Т.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7869>; Коваль М.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>; Севостьянова О.Ю. – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-0479>; Магдалянова М.И. – заведующая отделением общей онкологии, врач-онколог, высшая квалификационная категория; Фазылова А.В. – студентка VI курса, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6908-3578>].

© Oboskalova T.A., Koval M.V., Sevostyanova O.Yu., Magdalyanova M.I., Fazylova A.V., 2023

tel. +7 912 262 02 79

e-mail: marinakoval1203@gmail.com

[Oboskalova T.A. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7869>; Koval M.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>; Sevostyanova O.Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-0479>; Magdalyanova M.I. – Head of the Department of General Oncology, oncologist of the highest qualification category; Fazylova A.V. – sixth-year student, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6908-3578>].

при беременности и досрочное родоразрешение в сроке жизнеспособного ребенка – в 34 недели беременности. В настоящий момент персонифицированная тактика ведения беременности и лечения рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, с использованием междисциплинарного подхода с участием врачей-специалистов: акушера-гинеколога, онколога-хирурга, онколога-химиотерапевта, врача-радиотерапевта, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога, патологоанатома – является предпочтительной. Описанный клинический случай демонстрирует успешную реализацию данного подхода, о чем свидетельствуют благополучный исход родов, а также отсутствие рецидива и прогрессирования опухолевого процесса в динамике.

Ключевые слова. Рак, молочная железа, беременность, роды.

The clinical case of a patient with pregnancy-associated breast cancer observed in Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary was analyzed. The information obtained from the electronic map of obstetric database and the medical history of oncological dispensary regarding the results of clinical examination as well as the data of instrumental and laboratory research were used. The tactics of managing this patient was discussed at the Regional Obstetric and Interdisciplinary Consultation with the participation of oncologists; a compromise concept was chosen, which implies surgical treatment of malignant neoplasms followed by chemotherapy during pregnancy and early delivery at the term when a child is viable – 34 weeks of pregnancy. At present, preference is given to personalized tactics of pregnancy management and treatment of pregnancy-associated breast cancer using an interdisciplinary approach with the participation of medical specialists: obstetrician-gynecologist, oncologist-surgeon, oncologist-chemotherapist, radiotherapist, anesthesiologist-resuscitator, neonatologist, pathologist. The described clinical case demonstrates successful implementation of this approach, as evidenced by the favourable outcome of childbirth as well as the absence of recurrence and progression of the tumor process in dynamics.

Keywords. Cancer, mammary gland, pregnancy, childbirth.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин в мире, в Российской Федерации и в Свердловской области [1; 2]. Опухоль вносит существенный вклад в формирование когорты пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) и лидирует среди других локализаций в общей популяции онкологических больных – 18,4 % [2].

Особого внимания заслуживает гестационный, или ассоциированный с беременностью рак молочной железы (ГРМЖ). К этой категории относится рак, который диагностируется во время беременности, лактации и в течение первого года после родов и имеет международную терминологию: Pregnancy-associated breast cancer (PABC) [3].

По данным литературы, частота заболеваемости ГРМЖ в последнее десятилетие

увеличивается. ЗНО после родов наблюдается чаще, чем во время беременности, и составляет от 13,8 до 32,2 на 100 тыс. родов [4; 5]. Развитие рака связывают с беременностью в более старшем возрасте, так как женщины откладывают деторождение на тот период жизни, когда увеличивается популяционный риск рака молочной железы [6]. Диагноз, как правило, ставится при выявлении образования размерами 2 см и более, а также при наличии метастазов в лимфатические узлы [3]. Диагностика заболевания нередко бывает отсроченной вследствие физиологических изменений в молочной железе, вызванных беременностью и лактацией. Имеет значение не только более агрессивное течение заболевания, но и отсутствие онконастороженности у пациентов и врачей [7; 8]. Наиболее благоприятным является прогноз при диагностике ГРМЖ в первом триместре. Менее положительный исход связывают с манифестацией заболевания во

втором и третьем триместрах беременности [9]. Стадия и патоморфологический вариант опухоли также определяют прогноз беременности, здоровья и жизни женщины. Значительная часть наблюдений ГРМЖ представлена инвазивной протоковой карциномой [10].

Сохранение плода и рождение ребенка является ключевым вопросом при выборе тактики лечения ГРМЖ. Не так давно прерывание беременности считалось единственным вариантом, который позволял начать лечение ЗНО сразу после ее завершения. Однако исследователям не удалось доказать, что преждевременное прекращение беременности статистически достоверно улучшает выживаемость больных [3]. Кроме того, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 736 от 03.12.2007 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», РМЖ не является медицинским показанием для прерывания беременности [11]. В то же время беременность не является причиной для отсрочки лечения после родов, которые ухудшают прогноз онкологического заболевания. Безусловно, при лечении ГРМЖ во время беременности присутствуют риски для плода, связанные с онкологическим заболеванием, хирургическим лечением, анестезией и химиотерапией. Неонатальная заболеваемость и отдаленные исходы развития новорожденного определяются сроком беременности и степенью недоношенности ребенка. Однако развитие клинической онкологии, изменений взглядов на проблему ГРМЖ позволяет проводить хирургическое и противоопухолевое лечение женщины с сохранением беременности при минимальном тератогенном и токсическом эффекте для плода. Соблюдение этого баланса является сложной задачей, поэтому рекомендуется обязательно использовать

практику междисциплинарного взаимодействия при выработке тактики в каждом конкретном случае [12–15]. Обсуждаются несколько подходов к лечению рака молочной железы и ведению беременности. Первый из них – это приоритет сохранения внутриутробного плода, который направлен на устранение каких-либо рисков противоопухолевого лечения. В этом случае лечение ГРМЖ откладывается до естественного завершения беременности. Второй – концепция спасения жизни матери, которая рекомендует немедленное прекращение беременности (медицинский аборт, кесарево сечение, тотальная гистерэктомия) и начало комплексного лечения РМЖ. Третий вариант – это компромиссная тактика, когда лечение ГРМЖ проводится во время прогрессирующей беременности и предусматривает хирургическое вмешательство (мастэктомия, секторальная резекция) и химиотерапию во втором-третьем триместрах [13; 16]. Это позволяет максимально приблизиться к рождению жизнеспособного или доношенного ребенка. Химиотерапию рекомендуется завершить за 3–4 недели до предполагаемого срока родов с целью предупреждения гемокоагуляционных и токсических нарушений. Лучевая терапия исключается на всем протяжении беременности, так как в настоящее время недостаточно данных для подтверждения безопасности облучения внутриутробного плода даже при использовании современных методов лучевой терапии [17–19]. Благодаря прогрессу клинической онкологии и неонатальной помощи недоношенным детям преобладает приверженность последнему варианту с учетом персонифицированного подхода и всех имеющихся рисков. Все это, несомненно, делает проблему актуальной и требующей особого внимания. С этих позиций является важным опыт персонифицированной тактики ведения пациенток с раком молочной железы, ассоциированным

с беременностью, на примере пациентов Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ клинического случая пациентки с ГРМЖ, наблюдающейся в период беременности в ГАУЗ СО «СООД». Использована информация, полученная из электронной карты акушерской базы данных и истории болезни из онкологического диспансера, представляющие результаты клинического обследования, а также данные инструментальных и лабораторных методов исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., повторнородящая, 35 лет, проживала в одном из отдаленных районов Свердловской области и состояла на диспансерном учете по беременности в центральной районной больнице с 03.03.2020. Срок беременности при первом обращении к врачу акушер-гинекологу составлял 10–11 недель.

В анамнезе у женщины в 2004 г. был диагностирован лимфогранулематоз с поражением шейных, загрудинных лимфоузлов 2А-стадии. Проведены четыре курса комплексной противоопухолевой терапии: химио- и лучевой. Достигнута стойкая ремиссия.

В анамнезе – двое своевременных индуцированных родов в 2007 и 2012 гг. в связи с крупными плодами. Масса тела детей при рождении: 4360 и 4400 г соответственно. Грудное вскармливание в течение 6 месяцев после родов.

Гинекологические заболевания: лейомиома матки небольших размеров, выявлена во время настоящей беременности при скрининговом УЗИ в первом триместре.

Настоящая беременность осложнилась анемией легкой степени с 7–8 недель, кото-

рая прогрессировала до средней степени в 32–34 недели на фоне перорального приема препаратов железа и противоопухолевой химиотерапии. В 10–11 недель выявлен гестационный сахарный диабет. Коррекция проводилась диетотерапией с положительным эффектом.

28.04.2020 в 18 недель беременности женщина обратилась в поликлиническое отделение ГАУЗ СО «СООД» по направлению врача центральной районной больницы по поводу образования в правой молочной железе, которое обнаружила самостоятельно месяц тому назад. При физикальном обследовании установлено, что кожа молочных желез не изменена, молочные железы мягкие, соски не втянуты. В правой молочной железе на границе верхних квадрантов более плотная ткань, диаметром около 2 см. При пальпации поражение паховых и шейных лимфатических узлов не определяется. Проведено комплексное обследование с целью уточнения диагноза и исключения метастазирования опухоли. Маммография: рак правой молочной железы. По результатам ультразвукового исследования было заподозрено ЗНО правой молочной железы, локальные и паховые лимфоузлы – без патологии. Рекомендована трепанобиопсия.

Заключение морфологического исследования биоптата образования молочной железы, полученного при трепанобиопсии 13.05.2020: инвазивная карцинома G 3. ИГХ: инвазивная карцинома молочной железы, неспецифицированная, G. ER 2 балла, PR 3 балла, HER2/neu 1+, Ki67 ~ 50 %.

Заключение типирования на BRCA 1, 2: аллель риска в генах BRCA 1, 2 не выявлена.

Результаты физикального обследования молочных желез перед хирургическим лечением: кожа молочных желез не изменена. Левая молочная железа без очаговой патологии. Сосково-ареолярный комплекс без особенностей, выделения отсутствуют. При

пальпации на границе верхних квадрантов правой молочной железы определяется образование около 3,0 см в диаметре, плотное, эластическое, смещаемое, не связанное с кожей. Симптомы площадки и умбиликации положительные. Сосок не втянут. Над- и подключичные, шейные, аксиллярные, паховые лимфоузлы не увеличены.

Установлен клинический диагноз: C50.9; первичное множественное поражение:

1. Злокачественное новообразование на границе верхних квадрантов правой молочной железы T2N0M0-st IIA.

2. Комплексное лечение лимфогранулематоза с поражением шейных, загрудных лимфоузлов IIA St в 2004 г., pT2pN0cM0 G3 стадия 2A. Фон: беременность 23 недели. Анемия легкой степени.

Тактика ведения пациентки неоднократно обсуждалась на Областном акушерском и междисциплинарном консилиуме с участием врачей-онкологов ГАУЗ СО «СООД». Принято решение о хирургическом лечении ЗНО с последующей химиотерапией при беременности и досрочном родоразрешении в сроке жизнеспособного ребенка – в 34 недели беременности.

03.06.2020 проведена плановая операция: мастэктомия по Маддену справа, без осложнений. Опухоль удалена радикально. Беременность прогрессирует. Заживление послеоперационного шва – первичным натяжением.

Результат морфологического исследования операционного материала:

1. Метапластическая карцинома с очаговой мезенхимальной дифференцировкой молочной железы (ICD-O: 8571/3).

2. Лимфоузлы – 14: смешанная гиперплазия, синусовый гистиоцитоз.

3. Линия резекции – вне опухоли, сосок – вне опухоли.

4. Фон – пролиферативный протоковый фиброаденоматоз молочной железы.

5. pT2 pN0.

Заключение ИГХ (операционный материал): инвазивная низкодифференцированная карцинома молочной железы с очаговой плоскоклеточной метаплазией. ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2/neu 0, Ki67 ≈ 70 %.

До родоразрешения проведены четыре курса противоопухолевой адъювантной химиотерапии (доксорубицин, циклофосфан). Химиотерапию пациентка перенесла удовлетворительно. Токсические отклонения не наблюдались. На фоне химиотерапии прогрессировала анемия до средней степени тяжести (Hb – 86 г/л) в сроке 32–34 недели.

21.08.2020 в 34–35 недель беременности под спинномозговой анестезией пациентка родоразрешена в плановом порядке операцией кесарева сечения поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте. Родился живой мальчик с массой тела 3080 г, длиной 49 см с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. Кровопотеря составила 400 мл. Послеродовой период – без осложнений. Родильница выписана на 4-е сутки после родов для продолжения химиотерапии в ГАУЗ СО «СООД». После выписки из акушерского стационара проведена терапия паклитакселом (12 введений препарата), которая завершена в декабре 2020 г. С января 2021 г. и по настоящее время получает терапию тамоксифеном в сочетании с агонистом релизинг-гормона с антиандрогенным действием.

В течение 2021–2022 гг. по данным динамического клинического и инструментального обследования в условиях ГАУЗ СО «СООД» рецидива и прогрессирования опухолевого процесса не наблюдается.

Выводы

1. При раке молочной железы, диагностированном во время беременности, предпочтительной является персонифицированная лечебная тактика с учетом стадии и

биологических особенностей опухоли, срока и осложнений беременности на основе междисциплинарного подхода с участием врачей-специалистов: акушера-гинеколога, онколога-хирурга, онколога-химиотерапевта, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога, патологоанатома в условиях медицинских учреждений третьей группы.

2. Компромиссная концепция ведения беременности (сочетание хирургического вмешательства с дальнейшим проведением химиотерапии на фоне беременности) оказалась предпочтительной в данном клиническом случае.

3. Выбранная тактика привела к благополучному исходу в виде родоразрешения здоровым на момент рождения новорожденным, а также отсутствия рецидива и прогрессирования опухолевого процесса в последующие два года.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Информационная бюллетень Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 26 марта 2021г., available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
2. Каприн АД., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М. 2020, available at: <https://glavonco.ru/>.
3. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Арутюнян А.М. Ассоциированный с беременностью рак молочной железы. Российский вестник акушера-гинеколога 2019; 19 (4): 77–81. DOI: 10.17116/rosakush20191904177.
4. Johansson A.V.L., Stensheim H. Epidemiology of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Exp Med Biol.* 2020; 1252: 75–79. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_9.
5. Taskin F., Polat Y., Erdogdu I.Y., Soyder A. Pregnancy-associated breast cancer: A review of 47 women. *Clin Imaging.* 2019; 58: 182–186. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.07.012.
6. Gooch J.C., Chun J, Kaplowitz E. et al. Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. *Breast J.* 2020; 26 (4): 668–671. DOI: 10.1111/tbj.13510.
7. Janni W., Rack B., Gerber B. Pregnancy-associated breast cancer -- special features in diagnosis and treatment. *Onkologie.* 2006; 29 (3): 107–112. DOI: 10.1159/000091012
8. Sun J., Lee M.C. Clinical Presentation, Diagnosis and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 87–93. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_11.
9. Suelmann B.B.M., Bakhuis C.F.J., van Dooijeweert C. et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: inferior outcome in patients diagnosed during second and third gestational trimesters and lactation. *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 192 (1): 175–189. DOI: 10.1007/s10549-021-06471-6
10. Middleton L.P. Amin M., Gwyn K. et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003; 98 (5): 1055–1060. DOI: 10.1002/cncr.11614
11. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности: приказ М-ва здравоохранения и социального развития Рос. Федерации № 736н от 3 декабря 2007 г. М. 2007; 10.
12. Omranipour R. Surgery for Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 95–99. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_12.
13. Рак молочной железы: клинические рекомендации. М. 2021, available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
14. Paris I., Di Giorgio D., Carbognin L. et al. Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach. *Clin Breast Cancer.* 2021; 21 (1): 120–127. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.07.007

15. Cubillo A., Morales S., Goñi E. et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol.* 2021; 23 (6): 1054–1066. DOI: 10.1007/s12094-020-02491-8.

16. Захарова Н.В., Терешин О.С., Булынский Д.Н. и др. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Уральский медицинский журнал 2021; 20 (2): 75–79. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79

17. Amouzegar Hashemi F. Radiotherapy in Pregnancy-Associated. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 125–127. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_16

18. Chen Q., Qiu Y.R., Zhang M.D. et al. Clinical practice guidelines for pregnancy-associated breast cancer: Chinese society of breast surgery (CSBrS) practice guidelines 2021. Practice Guideline. *Chin Med J.* 2020; 134 (20): 2395–2397. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001686.

19. Arteaga-Gómez A.C., Vázquez-Castellanos G., Sepúlveda-Rivera C.M. et al. Perinatal outcomes in young women with breast cancer and pregnancy. *Expand Gac Med Mex.* 2021; 157 (4): 416–421. DOI: 10.24875/GMM.M21000584.

REFERENCES

1. Informacionnaja bjulleten' Vsemirnoj organizacii zdavoohraneniya (VOZ) ot 26 marta 2021g., available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (in Russian).

2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow 2020, available at: <https://glavonco.ru/> (in Russian).

3. Dobrohotova Ju.Je., Borovkova E.I., Arutjunjan A.M. Associirovannyj s beremennost'ju rak molochnoj zhelezy. *Rossijskij vestnik akušera-ginekologa* 2019; 19 (4): 77–81. DOI: 10.17116/rosakush20191904177 (in Russian).

4. Johansson A.V.L., Stensheim H. Epidemiology of Pregnancy-Associated Breast Cancer.

Exp Med Biol. 2020; 1252: 75–79. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_9.

5. Taskin F., Polat Y., Erdogdu I.Y., Soyder A. Pregnancy-associated breast cancer: A review of 47 women. *Clin Imaging.* 2019; 58: 182–186. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.07.012.

6. Gooch J.C., Chun J, Kaplowitz E. et al. Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. *Breast J.* 2020; 26 (4): 668–671. DOI: 10.1111/tbj.13510.

7. Janni W., Rack B., Gerber B. Pregnancy-associated breast cancer – special features in diagnosis and treatment. *Onkologie.* 2006; 29 (3): 107–112. DOI: 10.1159/000091012

8. Sun J., Lee M.C. Clinical Presentation, Diagnosis and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 87–93. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_11.

9. Suelmann B.B.M., Bakhuis C.F.J., van Dooijeweert C. et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: inferior outcome in patients diagnosed during second and third gestational trimesters and lactation. *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 192 (1): 175–189. DOI: 10.1007/s10549-021-06471-6

10. Middleton L.P. Amin M., Gwyn K. et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003; 98 (5): 1055–1060. DOI: 10.1002/cncr.11614

11. Ob utverzhdenii perechnja medicinskih pokazanij dlja iskusstvennogo preryvaniya beremennosti: prikaz M-va zdavoohraneniya i social'nogo razvitija Ros. Federacii № 736n ot 3 dekabrya 2007g. Moscow 2007; 10 (in Russian).

12. Omranipour R. Surgery for Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1252: 95–99. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_12 (in Russian).

13. Rak molochnoj zhelezy: klinicheskie rekomendacii. Moscow 2021, available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (in Russian).

14. Paris I., Di Giorgio D., Carbone L. et al. Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21 (1): 120–127. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.07.007

15. Cubillo A., Morales S., Goñi E. et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol*. 2021; 23 (6): 1054–1066. DOI: 10.1007/s12094-020-02491-8.

16. Zaharova N.V., Tereshin O.S., Bulynskij D.N. i dr. Rak molochnoj zhelezy, associirovannyj s beremennost'ju. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2021; 20 (2): 75–79. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79 (in Russian).

17. Amouzegar Hashemi F. Radiotherapy in Pregnancy-Associated. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1252: 125–127. DOI: 10.1007/978-3-030-41596-9_16/

18. Chen Q., Qiu Y.R., Zhang M.D. et al. Clinical practice guidelines for pregnancy-associated

breast cancer: Chinese society of breast surgery (CSBrS) practice guidelines 2021. Practice Guideline. *Chin Med J*. 2020; 134 (20): 2395–2397. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001686.

19. Arteaga-Gómez A.C., Vázquez-Castellanos G., Sepúlveda-Rivera C.M. et al. Perinatal outcomes in young women with breast cancer and pregnancy. *Expand Gac Med Mex*. 2021; 157 (4): 416–421. DOI: 10.24875/GMM.M21000584.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 08.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Опыт персонализированной тактики ведения пациенток с раком молочной железы, ассоциированным с беременностью / Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль, О.Ю. Севостьянова, М.И. Магдальянова, А.В. Фазылова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 123–130. DOI: 10.17816/pmj402123-130

Please cite this article in English as: Oboskalova T.A., Koval M.V., Sevostyanova O.Yu., Magdalyanova M.I., Fazylova A.V. Experience of personalized management of patients with breast cancer associated with pregnancy. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 123–130. DOI: 10.17816/pmj402123-130

Научная статья

УДК 616.136/43-007.64-080

DOI: 10.17816/pmj402131-137

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ ЭКТАЗИИ АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

М.В. Репин^{1*}, Д.В. Трушников², Д.А. Лобанов², Е.В. Давыдова²

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

²Пермская краевая клиническая больница, Россия

SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC ANTRAL VASCULAR ECTASIA. CLINICAL CASE

M.V. Repin^{1*}, D.V. Trushnikov², D.A. Lobanov², E.V. Davydova²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Представлен клинический случай пациентки в возрасте 67 лет, страдавшей тяжелой железодефицитной анемией, причиной которой стала эктазия сосудов антрального отдела желудка, или *Gastric antral vascular ectasia* (GAVE). Этот вид ангиодисплазии желудка характеризуется отчетливой эндоскопической картиной и является редкой причиной желудочного кровотечения. Основным методом лечения считается эндоскопический гемостаз, однако после аргонплазменной коагуляции (АПК) в данном случае наступил рецидив анемии, который потребовал повторной госпитализации и гемотрансфузии. Были установлены показания к хирургическому лечению и антрумэктомию по Бильрот-I оказалась эффективной при рефрактерной GAVE.

Ключевые слова. Эктазия сосудов антрального отдела желудка, GAVE, железодефицитная анемия, аргонплазменная коагуляция, антрумэктомия.

A clinical case of a 67-year-old patient suffering from severe iron deficiency anemia, caused by gastric antral vascular ectasia (GAVE), is described. This type of gastric angiodysplasia is characterized by a distinct endoscopic picture and is a rare cause of gastric bleeding. Endoscopic hemostasis is considered the main method of treatment, however, after argon plasma coagulation (APC), in our case, anemia recurred, and

© Репин М.В., Трушников Д.В., Лобанов Д.А., Давыдова Е.В., 2023

тел. +7 902 808 43 97

e-mail: max_repin@inbox.ru

[Репин М.В. (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Трушников Д.В. – врач-эндоскопист, главный внештатный специалист по эндоскопии Минздрава Пермского края; Лобанов Д.А. – врач-хирург; Давыдова Е.В. – врач-хирург].

©Repin M.V., Trushnikov D.V., Lobanov D.A., Davydova E.V.

tel. +7 902 808 43 97

e-mail: max_repin@inbox.ru

[Repin M.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor of the Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Trushnikov D.V. – endoscopist, Chief Freelance Endoscopy Specialist of the Ministry of Health of Perm Region; Lobanov D.A. – surgeon; Davydova E.V. – surgeon].

required repeated hospitalization and blood transfusion. Indications for surgical treatment were established, and Billroth I antrumectomy proved to be effective in refractory GAVE.

Keywords. Gastric antrum vascular ectasia, GAVE, iron deficiency anemia, argon plasma coagulation, antrumectomy.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время среди сосудистых аномалий стенки желудка и кишечника большое внимание привлекает сосудистая эктазия антрального отдела желудка, которая в англоязычной литературе обозначается как *Gastric antral vascular ectasia* (GAVE). Впервые она была описана в 1953 г. и как нозологическая форма установлена в 1984 г. под названием «арбузный желудок» [1; 2]. Типичная эндоскопическая картина характеризуется наличием эритематозных или геморрагических эктазированных сосудов в направлении привратника в виде полос, похожих на арбузную корку [3; 4]. Иногда наблюдаются сходные проявления при портальной гипертензионной гастропатии, что затрудняет правильную дифференцировку эндоскопических изменений [4]. По данным гистологии обычно обнаруживается расширение и тромбоз капилляров собственной пластинки в сочетании с реактивной фиброзно-мышечной гиперплазией [5; 6]. Однако заключения биопсии имеют высокий уровень ложноотрицательных результатов и могут быть неотличимы от гастрита или нормальной слизистой оболочки желудка [3; 4].

GAVE является редкой, но клинически значимой причиной кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые чаще имеют скрытый характер и проявляются железодефицитной анемией. Несмотря на характерную эндоскопическую картину, диагностический поиск бывает длительным, что существенно затрудняет лечение и представляет опасность у пациентов с тяжелой степенью анемии [7–9].

Этиология GAVE неизвестна, поэтому ее связывают с различными фоновыми заболеваниями, включая портальную гипертензию, цирроз печени, хроническую почечную недостаточность, аортальный стеноз, заболевания щитовидной железы и соединительной ткани [8–12].

Основным методом лечения GAVE считается эндоскопический. Аргоноплазменная коагуляция (АПК) признана методом выбора для этих пациентов, поскольку имеет меньше побочных эффектов, по сравнению с другими методиками коагуляции [9; 11]. Однако недостатком АПК является высокая частота рецидивов кровотечения, составляющая от 35,0 до 78,9 % [8].

Представлен клинический случай успешного хирургического лечения GAVE, рефрактерного к медикаментозному и эндоскопическому лечению.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная И., 1955 г.р., поступила в хирургическое отделение Пермской краевой клинической больницы 23.01.2023. Предъявляла жалобы на общую слабость, одышку, быструю утомляемость, боли в суставах.

Анамнез заболевания. Находилась под наблюдением гематологов по поводу железодефицитной анемии с 02.20.2018. Постоянно проводилось лечение в городской больнице по месту жительства, включающее препараты железа и гемотрансфузии. Уровень гемоглобина колебался в пределах от 64 до 105 г/л. Ежегодно проводилось исследование толстой кишки с использованием методик ирригоскопии, колоноскопии, ректороманоскопии, при которых установлен

лишь подострый наружный геморрой 1-й степени.

Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта за период с 28.11.2019 по 29.11.2021 в общей сложности выполнено 8 раз, при этом признаков кровотечения не было установлено и фигурировали заключения: очаговый антральный гастрит, анемия слизистой с признаками геморрагического гастрита выходного отдела желудка, диффузный атрофический гастрит, ангиодисплазия антрального отдела желудка, геморрагический антральный гастрит, эритематозная гастропатия, недостаточность кардии 1-й ст.

При обследовании в гематологическом отделении ПККБ (19.12.2019) проведена диагностическая стерильная пункция + иммунофенотипирование, установлен диагноз: миелодиспластический синдром; рефрактерная анемия тяжелой степени; трансфузионная зависимость. Сопутствующий диагноз: хронический эрозивный гастрит, диапедозное кровотечение; ангиодисплазия нижней трети тела желудка и антрального отдела желудка.

Проводилась компьютерная и магнитно-резонансная томография, при которых установлено состояние после холецистэктомии и киста паренхимы левой почки.

Больная консультирована в отделении гематологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова: при эзофагогастродуоденоскопии установлена гастропатия, ангиодисплазия нижней трети тела и антрального отдела желудка. Выказано предположение о GAVE-синдроме. Даны рекомендации на проведение энтерографии + ангиографии брюшного отдела, видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки. При видеокапсульной эндоскопии (28.07.2022) диагностированы геморрагический эрозивный гастрит и продолжающееся диапедозное кровотечение.

При консультации гастроэнтеролога в «Медси-центре» установлен диагноз: хронический эрозивный гастрит, диапедозное кровотечение; ангиодисплазия нижней трети тела и антрального отдела желудка.

Пациентка постоянно принимала препараты железа (ликфер + сорбифер), ей осуществляли гемотрансфузии, проведен курс терапии циклоспорина. В общем за последние два года проведены 24 гемотрансфузии. На этом фоне гемоглобин был на уровне 82 г/л, эритроциты – $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты – $373 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $4,6 \cdot 10^9$ /л, базофилы – 1, эозинофилы – 6, п/я – 6, с/я – 61, лимфоциты – 17, моноциты – 0,9, СОЭ – 12 м/ч, сывороточное железо – 11,4 мкмоль/л, ферритин – 300 мкг/л, общий белок – 61 г/л, эритропоэтин – 57,3 МЕ/л, витамин B₁₂ – 841 нг/л.

Ввиду отсутствия стойкого эффекта от проводимого лечения и необходимости гемотрансфузий установлены показания к эндоскопической операции. 17.11.2022 выполнена АПК измеренной слизистой антрального отдела. В послеоперационном периоде наблюдался эпизод желудочного кровотечения, которое остановлено консервативно (транексам – 500 мг в/в; переливание 1060 мл свежзамороженной плазмы и 1132 мл эритроцитарной взвеси). При контрольной гастроскопии признаков активного кровотечения не выявлено. После выписки вновь проходила консервативное лечение, включающее гемотрансфузии. Учитывая неэффективность эндоскопического гемостаза, направлена для оперативного лечения.

Объективный статус: рост 144 см, масса тела 50 кг (ИМТ 24); общее состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы бледные, слизистые физиологической окраски, язык влажный, с белесоватым налетом. Живот округлой формы, не вздут, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастриальной области и правом подребе-

рье. Печень не выступает из-под реберной дуги, опухолевидные образования не пальпируются. Перистальтика кишечника выслушивается. Стул без патологических примесей, ректальное исследование без признаков кровотечения. Общий анализ крови показал количество эритроцитов $2,45 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобина 75 г/л, гематокрита 26 % и количество лейкоцитов $4,3 \cdot 10^9$ /л. Уровни сывороточного железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты, гормонов щитовидной железы были в пределах нормы.

Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта 25.01.2023 выявила множественные диффузно распределенные красные пятна, простирающиеся радиально от привратника и вовлекающие антральный отдел желудка, что соответствует GAVE. Колоноскопия не выявила каких-либо специфических изменений. Компьютерная томография 23.01.2023 – картина сосудистой мальформации выходного отдела желудка.

Операция 27.01.2023: срединная лапаротомия, в брюшной полости выпота нет. Париетальная брюшина гладкая, блестящая. Печень не изменена, желчный пузырь ранее удален, гепатикохоледох шириной 8–9 мм, не напряжен. Стенка антрального отдела желудка утолщена, «мясистой» консистенции, в области тела желудка и двенадцатиперстной кишки без изменений. Поджелудочная железа не увеличена, эластической консистенции, долячатость ее структуры сохранена. Патологии тонкой и толстой кишки не выявлено. Желудок мобилизован по большой и малой кривизне. Выполнена резекция 2/3 желудка с формированием гастродуоденоанастомоза «конец – в конец». Брюшная полость дренирована трубчатым дренажом.

Микроскопическое описание препарата: в проксимальном крае резекции слизистая оболочка неравномерной толщины с очаговой гиперплазией и атрофией желез, очаговой кишечной метаплазией эпителия. В дисталь-

ном крае резекции слизистая оболочка с выраженной очаговой гиперплазией желез в виде полиповидного образования; в антральном отделе желудка слизистая оболочка с очаговой атрофией желез, резко выраженной неравномерной гиперплазией желез с высоким светлым цилиндрическим эпителием; в подслизистом и серозном слое увеличено количество сосудов с расширенными просветами. Заключение: морфологическая картина соответствует диагнозу: ангиодисплазия антрального отдела желудка; сосудистая эктазия сосудов антрального отдела желудка; гиперпластический полип антрального отдела желудка;

После операции находилась в отделении реанимации, 30.01.2023 переведена в хирургическое отделение. Послеоперационный период протекал гладко. Выписана в удовлетворительном состоянии. Находится под наблюдением. При обследовании пациентки через два месяца после операции состояние удовлетворительное, масса тела 43 кг (ИМТ 21), жалоб, связанных с операцией, не отмечает, соблюдает определенный режим питания и диеты, не носящих существенных ограничений. Выполняет домашнюю работу. В анализах крови эритроциты – $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин – 112 г/л, тромбоциты $173 \cdot 10^9$ /л, ретикулоциты – 0,6 %, лейкоциты $3,4 \cdot 10^9$ /л, общий белок 60 г/л. Наблюдается у гематолога, даны рекомендации по обследованию и лечению (феррум лек – одна таблетка в день). Вторые гемотрансфузии не требуются.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сосудистая эктазия антрального отдела желудка представляет собой редкую причину кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая является сложной для диагностики из-за многообразных характеристик поражений, которые могут быть ошибочно идентифицированы как

эритема, язва или полип. Уровень ошибочной диагностики у гепатологов составил 37 %, что ниже, чем у гастроэнтерологов (47 %), поскольку GAVE чаще проявляется у пациентов с циррозом печени [4, 10–12]. Учитывая неясный патофизиологический механизм, а также возникающие ассоциации с различными состояниями и заболеваниями, GAVE остается сложной патологией как для диагностики, так и для лечения [14].

Многочисленные эндоскопические исследования у данной пациентки, ввиду отсутствия явных симптомов кровотечения, не давали возможности установить точный диагноз, хотя эндоскопическая картина GAVE считается довольно характерной. Только при консультации в столичной клинике высказано предположение о GAVE, назначено дополнительное обследование и при капсульной эндоскопии установлены признаки дилатационного кровотечения. Поскольку врачи недостаточно знакомы с проявлениями данной болезни, наша пациентка длительное время принимала препараты железа и получала регулярные гемотрансфузии. Когда стало понятно, что возможности консервативного лечения исчерпаны, больную направили к хирургам. Лечение GAVE обычно включает медикаментозную терапию, эндоскопический гемостаз или хирургическое вмешательство. Эндоскопическое лечение является методом выбора, при этом предпочтение отдается методике АПК, которая улучшила состояние у нашей больной, но не обеспечила устойчивого гемостаза.

Некоторые авторы применяют повторные сеансы эндоскопического гемостаза, однако при угрожающих жизни состояниях, когда другие методы лечения неэффективны, показано хирургическое лечение [9; 13]. Предпочтительной операцией является антрэктомия с анастомозом по Бильрот-I [11].

Учитывая, что у пациентки АПК осложнилось довольно серьезным кровотечением,

потребовавшим массивной гемотрансфузии, а также отсутствие положительной динамики течения анемии, решено выполнить резекцию желудка, которая прошла успешно и оказалась эффективной.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует непростую диагностику сосудистой патологии желудка, которая проявлялась тяжелой железодефицитной анемией и потребовала многочисленных исследований, консультаций, постоянного приема препаратов железа и регулярных гемотрансфузий. Длительное течение такой ангиодисплазии стало причиной неэффективности эндоскопического лечения, рецидива кровотечения, необходимости переливания крови. Поэтому важно, чтобы врачи всех специальностей были знакомы с редкими причинами желудочных кровотечений, могли правильно оценивать результаты эндоскопических исследований и выбирать рациональную лечебную тактику.

Библиографический список

1. Rider J.A., Klotz A.P., Kirshner J.B. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; 24: 118–123.
2. Jabbari M., Cherry R., Lough J.O., Daly D.S., Kinnear D.G., Goresky C.A. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165–1170.
3. Vesoulis Z., Naik N., Maseelall P. Histopathologic changes are not specific for the diagnosis of gastric antral vascular ectasia syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 109: 558–564.
4. Aryan M., Jariwala R., Alkurdi B., Peter S., Shoreibab M. The misclassification of gastric antral vascular ectasia. *J. Clin. Transl. Res.* 2022; 8 (3): 218–223.

5. Gilliam J.H., Geisinger K.R., Wu W.C., Weidner N., Richter J.E. Endoscopic Biopsy is Diagnostic in Gastric Antral Vascular Ectasia. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34: 885–888.

6. Thomas A., Koch D., Marsteller W., Lewin D., Reuben A. An Analysis of the clinical, laboratory, and histological features of striped, punctate, and nodular gastric antral vascular ectasia. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63: 966–973.

7. Matsumoto Y., Hayashi H., Tabara K., Yasuda T., et al. Intravenous cyclophosphamide for gastric antral vascular ectasia associated with systemic sclerosis refractory to endoscopic treatment: A case report and review of the pertinent literature. *Intern. Med.* 2019; 58 (1): 135–139.

8. Kwon H.J., Lee S.H., Cho J.H. Influences of etiology and endoscopic appearance on the long-term outcomes of gastric antral vascular ectasia. *World J Clin Cases.* 2022; 10 (18): 6050–6059.

9. Олевская Е.Р., Тарасов А.Н. Использование различных эндоскопических технологий в лечении GAVE-синдрома. *Эндоскопическая хирургия* 2016; 2: 42–44.

10. Rajabnia M., Hatami B., Moghadam P. K., Mohammadi M. et al. Comparison of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia: an update. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2022; 15 (3): 204–218.

11. Ripoll C., Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin. Liver Dis.* 2010; 14 (2): 281–295.

12. Patwardhan V.R., Cardenas A. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Aliment. Pharmacol Ther.* 2014; 40: 354–362.

13. Novitsky Y.W., Kercher K.W., Czerniack D.R., Litwin D.E. Watermelon stomach: pathophysiology, diagnosis, and management. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7: 652–661.

14. Burak K., Lee S., Beck P. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49 (6): 866–872.

REFERENCES

1. Rider J.A., Klotz A.P., Kirshner J.B. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; 24: 118–123.

2. Jabbari M., Cherry R., Lough J.O., Daly D.S., Kinnear D.G., Goresky C.A. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165–1170.

3. Vesoulis Z., Naik N., Maseelall P. Histopathologic changes are not specific for the diagnosis of gastric antral vascular ectasia syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 109: 558–564.

4. Aryan M., Jariwala R., Alkurdi B., Peter S., Shoreibah M. The misclassification of gastric antral vascular ectasia. *J. Clin. Transl. Res.* 2022; 8 (3): 218–223.

5. Gilliam J.H., Geisinger K.R., Wu W.C., Weidner N., Richter J.E. Endoscopic Biopsy is Diagnostic in Gastric Antral Vascular Ectasia. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34: 885–888.

6. Thomas A., Koch D., Marsteller W., Lewin D., Reuben A. An Analysis of the clinical, laboratory, and histological features of striped, punctate, and nodular gastric antral vascular ectasia. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63: 966–973.

7. Matsumoto Y., Hayashi H., Tabara K., Yasuda T. et al. Intravenous cyclophosphamide for gastric antral vascular ectasia associated with systemic sclerosis refractory to endoscopic treatment: A case report and review of the pertinent literature. *Intern Med.* 2019; 58 (1): 135–139.

8. Kwon H.J., Lee S.H., Cho J.H. Influences of etiology and endoscopic appearance on the long-term outcomes of gastric antral vascular ectasia. *World J Clin Cases.* 2022; 10 (18): 6050–6059.

9. Olevskaya E.R., Tarasov A.N. Application of various endoscopic techniques in the treatment of GAVE-syndrome. *Endoscopic surgery* 2016; 2: 42–44.

10. Rajabnia M., Hatami B., Moghadam P.K., Mohammadi M. et al. Comparison of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ecta-

sia: an update. *Gastroenterol Hepatol. Bed. Bench.* 2022; 15 (3): 204–218.

11. *Ripoll C., Garcia-Tsao G.* Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin. Liver. Dis.* 2010; 14 (2): 281–295.

12. *Patwardhan V.R., Cardenas A.* The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 354–362.

13. *Novitsky Y.W., Kercher K.W., Czerniack D.R., Litwin D.E.* Watermelon stomach: pathophysiology, diagnosis, and management. *J. Gastrointest Surg.* 2003; 7: 652–661.

14. *Burak K., Lee S., Beck P.* Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 9 (6): 866–872.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.04.2023

Одобрена: 07.04.2023

Принята к публикации: 10.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Хирургическое лечение сосудистой эктазии антрального отдела желудка. случай из практики / М.В. Репин, Д.В. Трушников, Д.А. Лобанов, Е.В. Давыдова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 131–137. DOI: 10.17816/pmj402131-137

Please cite this article in English as: Repin M.V., Trushnikov D.V., Lobanov D.A., Davydova E.V. Surgical treatment of gastric antral vascular ectasia. Clinical case. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 131-137. DOI: 10.17816/pmj402131-137

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.5-006.3.04: 632.934.3: 612.08

DOI: 10.17816/pmj402138-143

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРА ПРИРОДНОГО ВЕЩЕСТВА G-01 НА ПРИМЕРЕ САРКОМЫ M-1 БЕЗ НАЛИЧИЯ АДЬЮВАНТА

**Ф.З. Мирсаева¹, Р.М. Гарайшин^{1*}, Ш.Р. Кзыргалин¹, Р.Р. Китапова¹,
Д.А. Костромина², Д.Р. Гарайшина¹, Т.Р. Залеев¹**

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Россия

ANTITUMOR ACTIVITY OF SOLUTION OF NATURAL SUBSTANCE G-01 AT THE EXAMPLE OF SARCOMA M-1 WITHOUT ADJUVANT AVAILABLE

**F.Z. Mirsaeva, R.M. Garaishin^{1*}, Sh.R. Kzyrgalin¹, R.R. Kitapova¹, D.A. Kostromina²,
D.R. Garaishina¹, T.R. Zaleev¹**

¹Bashkir State Medical University, Ufa,

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

© Мирсаева Ф.З., Гарайшин Р.М., Кзыргалин Ш.Р., Китапова Р.Р., Костромина Д.А., Гарайшина Д.Р., Залеев Т.Р., 2023
тел. +7 917 794 52 79

e-mail: garaishin@list.ru

[Мирсаева Ф.З. – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии; Гарайшин Р.М. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6690-4086>; Кзыргалин Ш.Р. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9721-108X>; Китапова Р.Р. – кандидат фармакологических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-5665>; Костромина Д.А. – врач-онколог, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3076-850X>; Гарайшина Д.Р. – студентка IV курса педиатрического факультета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-071x>; Залеев Т.Р. – студент IV курса лечебного факультета].

© Mirsaeva F.Z., Garaishin R.M., Kzyrgalin Sh.R., Kitapova R.R., Kostromina D.A., Garaishina D.R., Zaleev T.R., 2023
tel. +7 917 794 52 79

e-mail: garaishin@list.ru

[Mirsaeva F.Z. – MD, PhD, Professor of the Department of Surgical Dentistry; Garaishin R.M. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6690-4086>; Kzyrgalin Sh.R. – Assistant, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9721-108X>; Kitapova R.R. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-5665>; Kostromina D.A. – oncologist, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3076-850X>; Garaishina D.R. – fourth-year student, Pediatric Faculty, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-071x>; Zaleev T.R. – fourth-year student, Medical Faculty].

Цель. Изучить свойства раствора G-01 при однократном введении, изменяя концентрацию раствора.

Материалы и методы. В качестве средства воздействия на животных использовался моносахарид – гексоза. Рабочий шифр: G-01. Животные были разделены на пять групп: 1-я – 10 крыс (получивших 10%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 2-я – 10 крыс (получивших 15%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 3-я – 10 крыс (получивших 20%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 4-я – 10 крыс (получивших 25%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 5-я – 10 крыс (контрольная – животные, не получившие терапии раствором G-01 в различных концентрациях).

Результаты. В процессе наблюдения за животными, после перевивки взвеси опухолевых клеток, обнаружен рост солидной опухоли в 100 % случаев у крыс контрольной группы. В опытных группах, в которых использовался 10%- и 25%-ный раствор G-01, также обнаружен рост солидных опухолей. Причем скорость роста и объем опухолей, визуально в группах не отличались. У 3 из 10 крыс, получивших 15%-ный раствор G-01, опухоль развивалась, как и у 2 из 10 крыс, получивших 20%-ный раствор G-01.

Выводы. Результаты проведенной работы доказывают, что вещество природного происхождения G-01 является генератором адаптивного иммунитета для профилактики развития опухолевого процесса. В случае развития заболевания позволяет добиться регрессии опухоли без развития серьезных нежелательных явлений, влияющих на качество жизни животных, что является главной целью противоопухолевого лечения или профилактики любого онкологического заболевания.

Ключевые слова. G-01, перевивная опухоль, саркома M-1.

Objective. To study the properties of the solution G-01 in a single injection while changing the concentration of the solution.

Materials and methods. The monosaccharide hexose was used as a means of exposing animals. Working code: G-01. The animals were divided into 5 groups: group 1 – 10 rats (who received a 10 % solution of G-01 sc, once), group 2 – 10 rats (who received a 15 % solution of G-01 sc, once), group 3 – 10 rats (who received a 20 % solution of G-01 sc, once), group 4 – 10 rats (who received a 25 % solution of G-01 sc, once), group 5 – 10 rats (control group – did not receive G-01 solutions in various concentrations).

Results. During the observation of animals, after transplanting a suspension of tumor cells, the growth of a solid tumor was detected in 100 % of cases in rats of the control group. In the experimental groups, in which 10 % and 25 % G-01 solution was used, the growth of solid tumors was also detected. Moreover, the growth rate and volume of tumors, visually, did not differ in the groups. In rats, who received a 15 % solution of G-01, a tumor developed in 3 out of 10 rats. In rats, who received a 20 % solution of G-01 – in 2 out of 10 rats.

Conclusions. The results of the work carried out prove that the substance of natural origin G-01 is a generator of adaptive immunity for the prevention of the development of the tumor process. In case of the development of the disease, it allows to achieve a tumor regression without the development of serious adverse events affecting the quality of life of animals, that is the main goal of antitumor treatment or prevention of any oncological disease.

Keywords. G-01, transfused tumor, M-1 sarcoma.

ВВЕДЕНИЕ

В 60-х гг. Ф. Бернет выдвинул гипотезу об иммунологическом надзоре (immune surveillance) применительно к опухолям – теоретически привлекательную гипотезу, однако за прошедшие годы не нашедшей твердой фактической опоры ни в клинике, ни в эксперименте. С одной стороны, у мышей-мутантов, у которых нет лимфоцитов (т.е. совсем нет иммунной системы), частота возникновения опухолей практически такая же, как у мышей с иммунной системой. Анало-

гично и у людей с врожденными иммунодефицитами: если у них и встречаются, какие либо опухоли чаще, чем в среднем по популяции, то это вирус-индуцированные опухоли, т.е. по сути инфекции трансформирующими вирусами. Инфекции действительно основной природный предмет иммунологического надзора [1].

Возникновение злокачественного новообразования любой клеточной природы лежит в основе срыва адаптивного иммунитета [2; 3], как и ускользание опухолевых клеток от «надзора» иммунной системы [4].

Понятие иммунотерапии опухолей, учитывая вышесказанное, в большинстве случаев проблематично (если опухоль не объект для иммунного распознавания). Исходя из вышеперечисленного, мы предположили, что вещество природного происхождения G-01 может быть генератором адаптивного иммунитета для профилактики развития опухолевого процесса [1; 5; 6].

Пассивная терапия антителами направлена на повышение активности иммунной системы без целенаправленного воздействия на опухолевые клетки. Например, цитокины непосредственно стимулируют иммунную систему и повышают иммунную активность. Ингибиторы контрольных точек нацелены на белки (иммунные контрольные точки), которые обычно ослабляют иммунный ответ. Это повышает способность иммунной системы атаковать опухолевые клетки [3; 7].

Цель исследования – изучить свойства раствора G-01 при однократном введении, изменяя концентрацию раствора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института онкологии Башкирского государственного медицинского университета.

Опыты проведены на разнополых беспородных белых крысах-альбиносах линии Wistar. Штамм опухоли саркомы М-1 приобретен в лаборатории комбинированной терапии опухолей Банки опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животных содержали в стандартных условиях на естественном питании в соответствии с действующими нормами содержания экспериментальных животных. Все манипуляции на животных проводили согласно международным этическим и научным стандартам планирования и выполнения исследований на животных. Опухоль прививалась в 100 % случа-

ев [8; 9]. Спонтанных регрессий в группах контроля не наблюдалось.

В качестве средства воздействия на животных использовался моносахарид-гексоза. Рабочий шифр: G-01.

Животные были разделены на пять групп: 1-я – 10 крыс (получивших 10%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 2-я – 10 крыс (получивших 15%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 3-я – 10 крыс (получивших 20%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 4-я – 10 крыс (получивших 25%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 5-я – 10 крыс (контрольная – животные, не получившие терапии раствором G-01 в различных концентрациях). Однократное введение выбрано по аналогии с вакцинами, использующимися однократно для выработки полноценного иммунного ответа (антирабическая, противостолбнячная и т.д.).

Полученные в ходе исследования медико-биологические данные обрабатывались с применением программы Statistica 7 (Stat Soft) версии 6.0. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических метода – точного критерия Фишера (для малых групп). Все эксперименты на животных проводились с соблюдением международных и российских этических принципов и норм биоэтики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

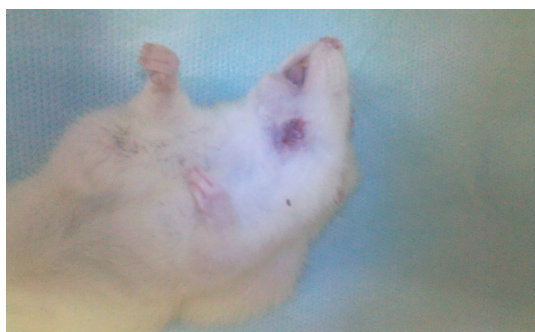
Спустя месяц после введения п/к 10, 15, 20%- и 25%-ных растворов G-01 в количестве 0,4 мл взрослым особям весом от 200 до 250 г, без разделения по полу произведена перевивка саркомы М-1. В процессе наблюдения за животными после перевивки взвеси опухолевых клеток обнаружен рост солидной опухоли в 100 % случаев у крыс контрольной группы (рис. 1, 2). В опытных группах, в которых использовался 10%- и 25%-ных раствор G-01 также обнаружен рост солидных опухолей. Причем скорость роста и объем



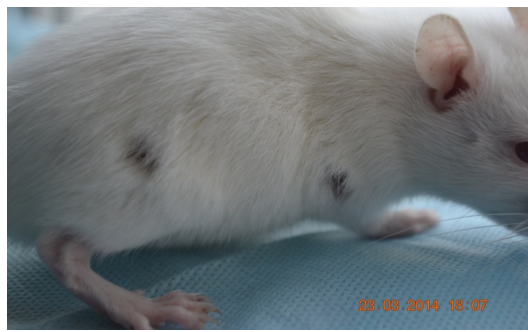
а



а



б



б

Рис. 1-2. Контроль после прививки саркомы М-1: а – на 31-е сутки; б – на 72-е сутки

опухолей визуально в группах не отличались. У 3 крыс из 10, получивших 15%-ный раствор G-01, опухоль развивалась, как и у 2 из 10 крыс, получивших 20%-ный раствор G-01.

В основе изучения свойств препаратов природного или искусственного происхождения является создание модели на животных. Изучение свойств иммунитета заменой другими моделями (культурами клеток или тканей, компьютерными технологиями) не раскрывает даже малой доли свойств иммунной системы. На изучение многих процессов уходят месяцы, годы коллективной кропотливой работы.

Результаты проведенного исследования выявили, что в группе контроля опухоль привилась у 10 из 10 особей. Продолжительность жизни крыс в среднем составила 54 дня после прививки опухоли. Спонтанных регрессий или отторжения опухолевой ткани в группе контроля не отмечалось. В опытной группе



в

Рис. 3. Динамика отторжения трансплантируемой подкожно саркомы М-1: а – 31-е сутки после прививки; б – 34-е сутки после прививки; в – 40-е сутки после прививки

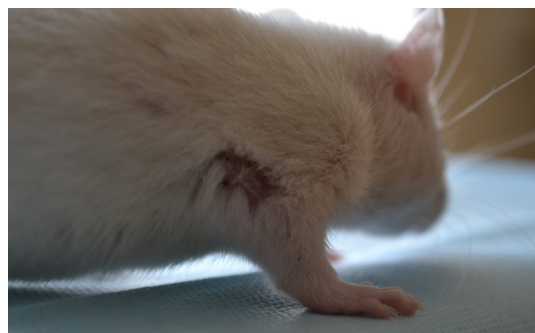
рост опухоли отмечен у 5 из 8 особей, с последующим отторжением опухолей у всех особей (рис. 3, 4). У особи, изображенной на рис. 4, через два месяца вновь отмечен рост опухоли до 1,7 см, только уже в правой подмышечной области, спустя три недели произошло отторжение опухоли (рис. 4, в).



а



б



в

Рис. 4. Отдельный случай динамики отторжения трансплантируемой подкожно саркомы М-1: а – 35-е сутки после прививки; б – 39-е сутки после прививки; в – 81-е сутки после трансплантации саркомы М-1

Считается, что спонтанная регрессия злокачественной опухоли – это явление исчезновения раковых клеток без какого-либо лечения [10; 11]. Известно, что спонтанные регрессии связаны с острыми инфекциями,

вакцинотерапией, хирургическим удалением злокачественной опухоли и приемом лекарственных средств растительного происхождения [7]. В нашем эксперименте мы наблюдали именно отторжение опухоли, а не спонтанную регрессию. В дальнейшем G-01 может использоваться в клинической практике, так как дает преимущества перед другими методами профилактики и лечения и не имеет аналогов.

Выводы

1. Результаты проведенной работы доказывают, что вещество природного происхождения G-01 является генератором адаптивного иммунитета для профилактики развития опухолевого процесса.

2. В случае развития заболевания позволяет добиться регрессии опухоли без развития серьезных нежелательных явлений, влияющих на качество жизни животных, что является главной целью противоопухолевого лечения или профилактики любого онкологического заболевания.

Библиографический список

1. Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. М.: Логосфера 2007; 568.
2. Nayeon Choi, Jae Keun Cho, Chung-Hwan Baek, Young-Hyeh Ko & Han-Sin Jeong. Spontaneous regression of metastatic cancer cells in the lymph node: a case report. BMC Research Notes 2014; 7: 293.
3. Everson T.C. Spontaneous regression of cancer. Prog Clin Cancer. 1967; 3: 79–95.
4. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. М.: Практическая медицина 2005; 270.
5. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина 2000; 432.
6. Cole W.H., Everson T.C. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. Ann Surg.

1956; 144: 366–383. DOI: 10.1097/00000658-195609000-00007.

7. Модели и методы экспериментальной онкологии. Под ред. А.Д. Тимофеевского. М.: Медгиз 1960; 246.

8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 352.

9. Trisha Greenhalgh the basics EVIDENCE – BASED MEDICINE Translated from English Edited by akad. RAS I.N. Denisova, K.I. Saitkulova, V.P. Leonova. 4th edition, revised and expanded. 2018.

10. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.

11. Hoption Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C., Glover D.W. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. Med Hypotheses. 2002; 58: 115–119. DOI: 10.1054/mehy.2001.1469.

REFERENCES

1. Meil D. Immunology. Per. from English. Moscow: Logosphere, 2007; 568 (in Russian).

2. Nayeon Choi, Jae Keun Cho, Chung-Hwan Baek, Young-Hyeh Ko & Han-Sin Jeong. Spontaneous regression of metastatic cancer cells in the lymph node: a case report. BMC Research Notes 2014; 7: 293 (in Russian).

3. Everson T.C. Spontaneous regression of cancer. Prog Clean Cancer. 1967; 3: 79–95.

4. Treshchalina E.M. Antitumor activity of substances of natural origin. Moscow: Practical medicine 2005; 270 (in Russian).

5. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Medicine 2000; 432 (in Russian).

6. Cole W.H., Everson T.C. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. Ann Surg. 1956; 144: 366–383. DOI: 10.1097/00000658-195609000-00007.

7. Models and methods of experimental oncology. Ed. A.D. Timofeevsky. Moscow: Medgiz 1960; 246 (in Russian).

8. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Guide to Clinical Immunology. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 352 (in Russian).

9. Trisha Greenhalgh the basics EVIDENCE – BASED MEDICINE Translated from English Edited by akad. RAS I.N. Denisova, K.I. Saitkulova, V.P. Leonova. 4th edition. revised and expanded. 2018 (in Russian).

10. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.

11. Hoption Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C., Glover D.W. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. Med Hypotheses. 2002; 58: 115–119. DOI: 10.1054/mehy.2001.1469.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 24.03.2023

Одобрена: 31.03.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Противоопухолевая активность раствора природного вещества G-01 на примере саркомы М-1 без наличия адъюванта / Ф.З. Мирсаева, Р.М. Гарайшин, Ш.Р. Кыргалин, Р.Р. Китапова, Д.А. Костромина, Д.Р. Гарайшина, Т.Р. Залеев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 138–146. DOI: 10.17816/pmj402138-143

Please cite this article in English as: Mirsaeva F.Z., Garaishin R.M., Kzyrgalin Sh.R., Kitapova R.R., Kostromina D.A., Garaishina D.R., Zaleev T.R. Antitumor activity of solution of natural substance G-01 at the example of sarcoma M-1 without adjuvant available. Perm Medical Journal, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 138-143. DOI: 10.17816/pmj402138-143

ЮБИЛЕИ

Персоналии

УДК 616-053.2:92КОРЮКИНА

DOI: 10.17816/pmj402144-148

ИРИНА ПЕТРОВНА КОРЮКИНА – ВРАЧ, УЧИТЕЛЬ, УЧЕНЫЙ, ТАЛАНТЛИВЫЙ ОРГАНИЗАТОР: К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ (1953–2020)

Ю.А. Уточкин, К.И. Телегина*, Т.Ю. Милютинa, К.А. Чухланцева

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

IRINA PETROVNA KORYUKINA – A PHYSICIAN, TEACHER, SCIENTIST, TALENTED ORGANIZER: TO THE 70-th ANNIVERSARY OF HER BIRTH (1953–2020)

Yu.A. Utochkin, K.I. Telegina*, T.Yu. Milyutina, K.A. Chukhlantseva

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

Корюкина Ирина Петровна – врач, учитель, заслуженный деятель науки Российской Федерации и талантливый руководитель. Она родилась в семье врачей. Ее детство, юность и профессиональная деятельность прошли в нашем городе – Перми. Окончив в 1976 г. с отличием лечебный факультет Пермской государственной медицинской академии (ныне ПГМУ), продолжила свое обучение в ординатуре (1976–1978), а затем в аспирантуре (1978–1981) на кафедре факультетской педиатрии. После, став ассистентом кафедры (1981), защитила кандидатскую диссертацию (1982). В период 1985–1992 гг. – доцент, а с 1992 г. – заведующая кафедрой педиатрии факультета усовершенствования врачей. В 1993 г. получила звание профессора. С 2002 по 2005 гг. являлась проректором по учебной работе. С 2005 по 2020 г. – ректором Пермского государственного медицинского университета. Научную деятельность она начинала с исследования проблемы лечения и профилактики острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей, затем занималась проблемой диагностики и профилактики йодного дефицита в Пермском регионе. Позд-

© Уточкин Ю.А., Телегина К.И., Милютинa Т.Ю., Чухланцева К.А., 2023

тел. + 7 902 635 08 26

e-mail: masha.little.duck@yandex.ru

[Уточкин Ю.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1; Телегина К.И. (*контактное лицо) – студентка V курса педиатрического факультета; Милютинa Т.Ю. – студентка V курса педиатрического факультета; Чухланцева К.А. – студентка V курса педиатрического факультета].

© Utochkin Yu.A., Telegina K.I., Milyutina T.Yu., Chukhlantseva K.A., 2023

tel. + 7 902 635 08 26

e-mail: masha.little.duck@yandex.ru

[Utochkin Yu.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare № 1; Telegina K.I. (*contact person) – fifth-year student, Pediatric Faculty; Milyutina T.Yu. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Chukhlantseva K.A. – fifth-year student, Pediatric Faculty].

нее были проведены исследования по профилактике аллергических заболеваний, малоинвазивным методам диагностики бронхиальной астмы, совершенствованию региональной амбулаторно-поликлинической помощи. Ирина Петровна любила свою работу и готова была посвящать ей все свободное время. Итогом профессиональной деятельности стало более 900 опубликованных научных работ, также подготовлено 59 кандидатов медицинских наук и 19 докторов медицинских наук. Под мудрым руководством Ирины Петровны коллектив Пермского государственного медицинского университета дважды был отмечен благодарностью Президента Российской Федерации (2007, 2017).

Ключевые слова. Врач, учитель, ученый, организатор, депутат.

Koryukina Irina Petrovna was a doctor, teacher, Honored Scientist of the Russian Federation and a talented leader. She was born in the family of a doctor. Her childhood, youth and professional activity are connected with our city – Perm. Having graduated from the Medical Faculty of Perm State Medical Institute (now Perm State Medical University) with honors degree in 1976, she continued her training in the residency (1976–1978), and then in the postgraduate courses (1978–1981) at the Department of the Faculty of Pediatrics. Afterwards, she became the assistant of the department (1981), defended her Candidate's thesis (1982). During the period of 1985–1992, she was an Associate Professor, and since 1992 – the Head of the Department of Pediatrics of the Physicians' Advanced Training Faculty. In 1993, Irina Petrovna received the title of professor. From 2002 to 2005, she was Deputy Rector for Academic Activity. From 2005 to 2020, she was the Rector of Perm State Medical University. Irina Petrovna started her scientific work studying the problem of treatment and prevention of acute stenotic laryngotracheitis in children, then she was engaged in the problem of diagnostics and prevention of iodine deficiency in Perm Region. Later, she conducted research on the prevention of allergic diseases, minimally invasive methods of bronchial asthma diagnostics, and improvement of regional outpatient care. Irina Petrovna loved her work and was ready to devote all her free time to it. Her professional activity resulted in more than 900 scientific papers published; she prepared 59 Candidates of Medical Sciences and 19 Doctors of Medical Sciences. Under a wise leadership of Irina Petrovna, the collective of Perm State Medical University was twice acknowledged by the President of the Russian Federation (2007, 2017).

Keywords. Physician, teacher, scientist, organizer, deputy.



Рис. Ирина Петровна Корюкина

Корюкина Ирина Петровна родилась 21 февраля 1953 г. в Перми в семье медиков (рисунок).

Растила девочку мама – Елена Даниловна – участковый врач-педиатр детской больницы № 13 в Мотовилихинской районе. Денег не хватало, поэтому она часто брала ночные дежурства, а когда возвращалась домой, то рассказывала маленькой Ирине о детях, которых лечила, о родителях, которые переживали за своего ребенка, о трудных, а иногда и о смешных случаях. С детства девочка «лечила» кукол, делала им уколы.

В 1960 г. пошла в первый класс знаменитой пермской школы № 22 с углубленным изучением французского языка и окончила ее с отличием. Вот что пишет о девочке А.Г. Капочкина – учитель русского языка и литературы: «Всегда собранная, аккуратная в любом деле, любящая учиться, необыкновенно любознательная, принципиальная,

добрая – такой была Ирина в школе. В ее личном деле с 1-й по 10-й класс по всем учебным предметам была только оценка “5”. Золотая медаль – прекрасный и достойный итог десяти школьных лет» [1].

В 1970 г. без колебаний подала документы на лечебный факультет Пермского государственного медицинского института. Так как Ирина Петровна была медалисткой, то сдавала всего лишь один вступительный экзамен – физику устно. Экзамен принимал сам заведующий кафедрой – Шеин Валериан Борисович. Он долго беседовал с девушкой, задавал ей дополнительные каверзные вопросы: почему птицы живыми-здоровыми сидят на электрических проводах, почему под цистерной молоковоза цепь волочится по земле... [1]. На все вопросы она ответила правильно. Сам же Валериан Борисович много раз вспоминал, как хорошо ему отвечала Ирина Петровна и гордился тем, что по сути первым открыл ей двери в медицинский институт.

Ирина Петровна училась только на «отлично». С IV курса получала Ленинскую стипендию – 100 рублей. «Учиться отлично – мое естественное состояние. Привычка так жить», – писала она.

С III курса Ирина начала посещать научные кружки для того, чтобы понять свои способности и наклонности. Сначала она посещала научный кружок на кафедре патологической физиологии. На V курсе занималась в кружке «Детские болезни» на кафедре педиатрии, которым руководила Галина Константиновна Князькова. Она произвела на студентку неизгладимое впечатление. После этого девушка твердо решила стать детским врачом. В 1976 г. окончила медицинский институт с отличием, а после прошла специализацию по педиатрии.

В ординатуре (1976–1978) наставниками Ирины Петровны были кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней

Галина Константиновна Князькова и заведующий кафедрой патологической физиологии, профессор Виктор Николаевич Каплин. Затем девушка пошла дальше – в аспирантуру (1978–1981). Там под руководством Виктора Николаевича и заведующей кафедрой детских болезней, профессора Аделаиды Ивановны Егоровой она написала кандидатскую диссертацию, посвященную теме «Разработка и совершенствование методов специфической диагностики дизентерии у детей» и защитила ее в Екатеринбурге (1983). Затем стала работать ассистентом на кафедре детских болезней в детской больнице № 9 (ныне ГБУЗ ПК ДКБ им. П.И. Пичугина).

В 1984 г. стала доцентом, а в 1992 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Острые стенозы верхних дыхательных путей у детей: клиника, диагностика, лечение, профилактика». Помощь в ее написании по просьбе Евгения Антоновича Вагнера оказал академик Митрофан Яковлевич Студеникин.

Проблема, поднятая в докторской диссертации, оказалась очень емкой. Для более удобного решения Ирина Петровна разделила ее на несколько самостоятельных направлений, по которым стали работать и сотрудники кафедры, и практикующие врачи. Первым направлением в исследовании стал сам стеноз. Второе направление было посвящено аллергологии и иммунологии детского возраста. После к этим двум направлениям присоединилось третье – проблема йодного дефицита. Заключительным направлением исследований являлось изучение курортных факторов восстановления здоровья детей и родителей с использованием природных ресурсов. И по каждому из этих направлений было подготовлено и защищено большое количество докторских и кандидатских диссертаций, а также опубликовано множество статей.

Защита докторской диссертации проходила в Москве, в самом престижном Научно-исследовательском институте педиатрии.

В 1993 г. Ирина Петровна получила звание профессора. За год до этого стала заведующей кафедрой педиатрии факультета усовершенствования врачей.

С 2002 г. (по 2005 г.) по решению ученого совета была утверждена в должности проректора по научно-исследовательской работе. За этот короткий промежуток времени академия совершила невероятный скачок в защите диссертаций – их количество выросло на треть. ПГМА вошла в «пятерку» лучших медицинских вузов России наряду с вузами Москвы и Санкт-Петербурга. При этом следует отметить, что этот научный прорыв был совершен в годы, когда на научные исследования выделялось крайне мало денежных средств [2].

Три года не прошли даром для самой Ирины Петровны. Ее личным достижением стали гранты, полученные по конкурсу за выполнение региональных программ: «Состояние общего и репродуктивного здоровья детей, девочек-подростков и женщин и способы его коррекции» (2002–2003), «Лечебно-диагностические мероприятия по иммунореабилитации детского населения и профилактике развития вторичных иммунодефицитных состояний» (2002–2005), «Вузы и регион» (2002–2005), «Дети Прикамья» (2000–2003) [1].

Итогами научной деятельности Ирины Петровны являются более 900 опубликованных научных работ, в числе которых 31 монография, 89 патентов и авторских свидетельств на изобретения и полезные модели [3].

Под ее умелым руководством защищено 19 докторских и 59 кандидатских диссертаций [3].

В ноябре 2005 г. единогласным решением голосующих (99,3 %) Ирина Петровна была избрана ректором Пермской государственной медицинской академии (ныне ПГМУ). «Мне объясняли, что нельзя не идти – такая была ситуация. А достаточного

опыта организационной и хозяйственной работы у меня не было. Зато я хорошо знала людей, тех, с кем работала долгие годы...» [4]. Она вникала во все и сразу. Решала многочисленные проблемы: «от бойлерной до постановки научных экспериментов» [2].

За годы ректорства Ирины Петровны Пермский государственный медицинский университет взял курс и на укрепление международного авторитета. В стенах нашего вуза обучаются студенты из 20 зарубежных стран. Надежными международными партнерами стали университеты Италии (Перуджи и Катаньи), Германии (университеты Дюссельдорфа и Мюнстера), Израиля (университеты Ариэль Тель-Авива и Бен-Гуриона), Казахстана (Национальный медицинский университет и Медицинская академия города Семей), Швейцарии (Университет Берна), а также учреждения городов-побратимов – Оксфорда, Луисвилля и Дуйсбурга. Следует отметить, что ПГМУ сотрудничает с Европейскими ассоциациями неврологических сообществ, кардиопрофилактики и кардиореабилитации, эндокринной хирургии, с Международной федерацией ассоциаций студентов-медиков.

Важнейшим итогом деятельности Пермского государственного медицинского университета (ПГМУ) под предводительством Ирины Петровны стала благодарность, выраженная в лице Президента Российской Федерации (2007, 2017), а также в 2015 г. университет был внесен во Всероссийский национальный реестр «Сто вузов России» [5].

Кроме всего вышеперечисленного, И.П. Корюкина вела активную политическую деятельность. Она – депутат трех созывов краевого Законодательного собрания, работа в котором в 2011 и 2018 гг. была отмечена благодарственными письмами председателя Законодательного собрания Пермского края. В интервью от 23 апреля 2018 г. на вопрос о причине становления депутатом Ирина Пет-

ровна ответила: «Что именно стало “последним толчком” – наверное, даже и не скажу. Но для меня быть депутатом означает возможность заниматься важной общественной деятельностью, которая принесет пользу людям, сделать для земляков что-то полезное, помимо своей основной работы. Пожалуй, вот и всё» [6].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ирина Корюкина 5 на 5. 2008; 11–29.
2. Экзамен принимает жизнь. Медик Урала 2013; 3 (3296).
3. Памяти Ирины Петровны Корюкиной. Пермский медицинский журнал 2020; 37 (6).
4. Ирина Корюкина: Для меня нет ничего важнее академии. И детей. Уездный доктор 2010; 4: 26–31.
5. Пермское землячество: Строгановская премия 2016 – лауреаты – Корюкина Ирина Петровна, available at: http://пермскоеземлячество.рф/award/years/2016/koryukina_irina_petrovna_539
6. Интервью с депутатом Законодательного Собрания Пермского края Ириной Корюкиной от 23 апреля 2018 года, available at: <https://permkrai.er.ru/activity/news/intervyu-s-deputatom-zakonodatelnogo-sobraniya-permskogo-kрая-irinoj-koryukinoj>

REFERENCES

1. Irina Koryukina 5 on 5. 2008; 11–29.
2. Exam takes life. *Medic of the Urals* 2013; 3 (3296).
3. In memory of Irina Petrovna Koryukina. *Perm Medical Journal* 2020; 37 (6).
4. Irina Koryukina: Nothing is more important to me than the academy. And children. *Uezdny Doctor* 2010; 4: 26–31.
5. Interview with Irina Koryukina, deputy of the Legislative Assembly of the Perm Territory, April 23, 2018, available at: <https://permkrai.er.ru/activity/news/intervyu-s-deputatom-zakonodatelnogo-sobraniya-permskogo-kрая-irinoj-koryukinoj>
6. Permское zemlyachestvo: Stroganov Prize 2016 – laureates – Koryukina Irina Petrovna, available at: http://пермскоеземлячество.рф/award/years/2016/koryukina_irina_petrovna_539

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 15.01.2023

Одобрена: 27.01.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ирина Петровна Корюкина – врач, учитель, ученый, талантливый организатор: к 70-летию со дня рождения (1953–2020) / Ю.А. Уточкин, К.И. Телегина, Т.Ю. Милютин, К.А. Чухланцева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 144–148. DOI: 10.17816/pmj402144-148

Please cite this article in English as: Utochkin Yu.A., Telegina K.I., Milyutina T.Yu., Chukhlantseva K.A. Irina Petrovna Koryukina – a physician, teacher, scientist, talented organizer: to the 70-th anniversary of her birth (1953–2020). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 144–148. DOI: 10.17816/pmj402144-148

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2023. Т. XL. № 2

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 27.04.2023. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 15,65. Тираж 200 экз. Заказ № 085/2023.
Свободная цена.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.