



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**3' 2023
ТОМ 40**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 40

3'2023

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. Мизерникий, 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

3'2023

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 in the 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. Chereshevnev, 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

А.А. Хайруллин, М.Н. Климентов, С.Н. Стяжкина,
Е.О. Скорнякова, С.В. Сысоев
ОСТРОЕ (ПРОФУЗНОЕ) ГЕМОРРОИДАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ
М.Л. Полина, И.И. Витязева, И.М. Ордианцы, М.Г. Лебедева,
Л.А. Шеленина, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас
МИКРОСРЕДА ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ЭНДОМЕТРИТЕ

А.И. Осколкова, С.С. Паршина, Н.А. Каргина,
М.А. Полиданов, И.Е. Кондрашкин, Т.Н. Афанасьева, Е.С.
Оленко, К.О. Белоусова
БИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕОМАГНИТНОЙ
ВОЗМУЩЕННОСТИ В СРЕДНИХ ШИРОТАХ:
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Л.Г. Кудрявцева, В.И. Сергеевнич, О.Г. Пегушина,
А.В. Красоткин, М.М. Воробьева
ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ ИЗ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПАЦИЕНТОВ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА, НАХОДЯЩИХСЯ
НА ПРОДЛЕННОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ,
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАЦИИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ
РАСТВОРОМ ХЛОРЕКСИДИНА

М.А. Данилова, П.В. Ишмурзин, А.М. Конькова
«КРИТИЧЕСКИЕ» ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭСТЕТИКИ
ПРОФИЛЯ ЛИЦА

О.Б. Бахметьева, М.А. Пермякова,
С.Л. Окунев, М.А. Мамунц
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХОЛЕГочНОЙ
ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
В ПЕРМСКОМ КРАЕ ПО ДАННЫМ ОТДЕЛЕНИЯ
КАТАМНЕЗА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. Коваль, М.Г. Аскерова, М.Н. Ермолина,
М.А. Романов, М.А. Ячменева
ТРАВМЫ ПРОМЕЖНОСТИ В РОДАХ. АНАЛИЗ
ПРИЧИН И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.С. Гилева, Ж.А. Ризаев, О.Е. Бекжанова, Н.А. Козилова,
Т.В. Либик, М.А. Данилова, Е.Ю. Сивак, М.А. Сычёва, Е.М. Немова
КЛЮЧЕВЫЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: МЕЖДИСЦИПЛИ-
НАРНАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА

С.В. Падучева
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ
МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА
ПЕЧЕНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Л.П. Котельникова, Д.В. Трушников, П.Д. Хлебников
ОПЫТ ТРАНСМУРАЛЬНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО
ДРЕНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОКИСТ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ORIGINAL STUDIES

5 A.A. Khairullin, M.N. Klimentov, S.N. Styazbkina,
E.O. Skornyakova, S.V. Sysoev
ACUTE (PROFUSE) HEMORRHOIDAL BLEEDING

10 M.L. Polina, I.I. Vityazeva, I.M. Ordians, M.G. Lebedeva,
L.A. Shelenina, P.N. Zakharova, N.I. Douglas
IMPLANTATION MICROENVIRONMENT IN CHRONIC
ENDOMETRITIS

20 A.I. Oskolkova, S.S. Parshina, N.A. Kargina,
M.A. Polidanov, I.E. Kondrasbkin, T.N. Afanasyeva,
E.S. Olenko, K.O. Belousova
BIOTROPIC EFFECTS OF GEOMAGNETIC DISTURBANCE
IN MIDDLE LATITUDES: PSYCHOLOGICAL ASPECTS
OF THE PROBLEM

28 L.G. Kudryavtseva, V.I. Sergevnic, O.G. Pegushina,
A.V. Krasotkin, M.M. Vorobyova
FREQUENCY OF ISOLATION OF NOSOCOMIAL
PNEUMONIA PATHOGENS FROM THE RESPIRATORY
TRACT OF CARDIAC SURGERY HOSPITAL PATIENTS WHO
ARE UNDER EXTENDED ARTIFICIAL LUNG VENTILATION
AND EFFICIENCY OF ORAL CAVITY SANITATION WITH
CHLORHEXIDINE SOLUTION

36 M.A. Danilova, P.V. Ishmurzin, A.M. Konkova
“CRITICAL” VALUES OF PARAMETERS OF FACIAL
PROFILE ESTHETICS

44 O.B. Bakmetieva, M.A. Permyakova,
S.L. Okunev, M.A. Mamunts
PREVALENCE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA
IN INFANTS WITH VERY LOW BODY WEIGHT AND
EXTREMELY LOW BODY WEIGHT IN PERM KRAI
ACCORDING TO THE DATA OF CATAMNESIS
DEPARTMENT OF PERINATAL CENTER

LITERATURE REVIEW

51 M.V. Koval, M.G. Askerova, M.N. Ermolina,
M.A. Romanov, M.A. Yachmeneva
PERINEAL INJURIES IN CHILDBIRTH. ANALYSIS
OF CAUSES AND LONG-TERM CONSEQUENCES:
LITERATURE REVIEW

60 O.S. Gileva, Zh.A. Rizaev, O.E. Bekzhanova, N.A. Koziolova,
T.V. Libik, M.A. Danilova, E.Yu. Sivak, M.A. Sycheva, E.M. Nemova
KEY DENTAL PROBLEMS OF AN ELDERLY PATIENT:
INTERDISCIPLINARY EDUCATIONAL PLATFORM

78 S.V. Paducheva
ETIOPATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF MINIMALLY
INVASIVE DIAGNOSTICS OF LIVER CIRRHOSIS:
LITERATURE REVIEW

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

92 L.P. Kotelnikova, D.V. Trushnikov, P.D. Khlebnikov
EXPERIENCE OF TRANSMURAL ENDOSCOPIC
DRAINAGE IN TREATMENT OF PANCREATIC
PSEUDOCYSTS

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Р.С. Аракельян, В.В. Василькова
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ В УЧЕБНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ
СТУДЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
АСТРАХАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Н.В. Минаева, Е.А. Кочергина, И.Г. Шинкарик, Р.Н. Трефилов
РОЛЬ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ В ПЕРВИЧНОЙ
ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Н.Ю. Коломеец, С.Г. Шулькина, Н.И. Аверьянова,
Т.И. Рудавина, О.И. Чернышова, А.В. Молоканова*
ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО
НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*А.А. Малкова, Е.Г. Молчанова, А.Р. Фаттахова,
А.Л. Зарипова, Ю.Н. Пчеловодова*
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА
(ПЛЕКСИФОРМНЫЕ УЗЛЫ)

П.Н. Барламов, Э.Р. Васильева, В.Г. Желобов
СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ
НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ
(НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

А.И. Краснова, Н.А. Пулина, В.Д. Полежаева
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ
НЕЙРОПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ,
СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ БЕНЗИМИДАЗОЛА

*Ф.З. Мирсаева, Р.М. Гарайшин, Ш.Р. Кзыргалин,
Р.Р. Китатова, Д.А. Костромина, Д.Р. Гарайшина, Т.Р. Залеев*
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРА
ПРИРОДНОГО ВЕЩЕСТВА G-01 НА ПРИМЕРЕ
САРКОМЫ M-1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДЬЮВАНТА

ЮБИЛЕИ

Г.А. Яковлева
СВЕТОЧ ПЕРМСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ:
К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
И.В. ТЕРЕЩЕНКО

*Ю.А. Уточкин, Т.М. Одинова, О.А. Кутявина,
А.А. Ярошенко, Н.Л. Польгалова*
К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
ВАЛЕНТИНЫ ТРОФИМОВНЫ СЕЛЕЗНЕВОЙ

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ Е.В. РЫБОЛОВЛЕВА (1937–2023)

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

100 *R.S. Arakelyan, V.V. Vasilkova*
EPIDEMIOLOGY OF NEW CORONAVIRUS INFECTION
IN EDUCATIONAL PROCESS OF STUDENTS
OF PEDIATRIC FACULTY OF ASTRAKHAN STATE
MEDICAL UNIVERSITY

109 *N.V. Minaeva, E.A. Kochergina, I.G. Shinkarik, R.N. Trefilov*
ROLE OF CHILDREN'S POLYCLINIC IN PRIMARY
PREVENTION OF DISEASES

CLINICAL CASE

116 *N.Yu. Kolomeets, S.G. Shulкина, N.I. Averyanova,
T.I. Rudavina, O.I. Chernysheva, A.V. Molokanova*
LATE DIAGNOSTICS OF HEREDITARY NEPHROGENIC
DIABETES INSIPIDUS: CLINICAL CASE

122 *A.A. Malkova, E.G. Molchanova, A.R. Fattakhova,
A.L. Zaripova, Yu.N. Pchelovodova*
CLINICAL CASES OF NEUROFIBROMATOSIS
(PLEXIFORM NODES)

131 *P.N. Barlamov, E.R. Vasilyeva, V.G. Zholobov*
DIFFICULTY OF DIAGNOSTICS AND EFFICIENCY
OF PATHOGENETIC THERAPY OF PAROXYSMAL
NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (CLINICAL CASE)

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

139 *A.I. Krasnova, N.A. Pulina, V.D. Polezhaeva*
EXPERIMENTAL STUDY OF NEUROPSYCHOTROPIC
ACTIVITY OF NEW 2,4-DIOXOBUTANOIC ACID
DERIVATIVES WITH BENZIMIDAZOLE FRAGMENT

146 *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
WHEN USING ADJUVANT

ANNIVERSARIES

152 *G.A. Yakovleva*
A COLOSSUS OF PERM ENDOCRINOLOGY:
DEDICATED TO THE 90TH ANNIVERSARY
OF THE BIRTH OF PROFESSOR I.V. TERESHCHENKO

158 *Yu.A. Utochkin, T.M. Odintsova, O.A. Kutayavina,
A.A. Yaroshenko, N.L. Polygalova*
DEDICATED TO THE 100th ANNIVERSARY OF THE BIRTH
OF PROFESSOR VALENTINA TROFIMOVNA SELEZNEVA

NECROLOGUE

163 IN MEMORY OF E.V. RYBOLOVLEV (1937–2023)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-005.1-08

DOI: 10.17816/pmj4035-9

ОСТРОЕ (ПРОФУЗНОЕ) ГЕМОРРОИДАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

А.А. Хайруллин^{1,2}, М.Н. Климентов^{1}, С.Н. Стяжкина¹, Е.О. Скорнякова², С.В. Сысоев²*

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Первая Республиканская клиническая больница, г. Ижевск, Россия

ACUTE (PROFUSE) HEMORRHOIDAL BLEEDING

A.A. Khairullin^{1,2}, M.N. Klimentov^{1}, S.N. Styazhkina¹, E.O. Skornyakova², S.V. Sysoev²*

¹Izhevsk State Medical Academy,

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation

Цель. Геморрой является одним из наиболее распространённых заболеваний во взрослой колопроктологической практике во всех странах, основным проявлением которого является кровотечение, разной степени активности и сложности.

Материалы и методы. За три года (2019–2021 гг.) проведен анализ результатов диагностики и лечения больных, находившихся на лечении в колопроктологическом отделении с различными стадиями геморроя.

Результаты. Анализируются геморроидальные кровотечения и возможность классификации для более оптимального лечения, также показан алгоритм, используемый при оказании помощи этой группе пациентов. Приведен краткий анализ историй болезни пациентов с геморроидальной болезнью, проходящих лечение в Первой Республиканской клинической больнице Удмуртской Республики.

Выводы. Больные с профузным геморроидальным кровотечением требуют госпитализации в отделение реанимации, быстрое распознавание и лечение геморрагического шока. Предложенный протокол (алгоритм) ведения больных позволил работать в команде, улучшить качество оказания помощи с профузным геморроидальным кровотечением, избежать летальных исходов.

Ключевые слова. Геморрой, кровотечение, алгоритм, классификация, лечение.

© Хайруллин А.А., Климентов М.Н., Стяжкина С.Н., Скорнякова Е.О., Сысоев С.В., 2023

тел. +7 (341)246 86 94

e-mail: paceg@mail.ru

[Хайруллин А.А. – заочный аспирант кафедры факультетской хирургии, врач-колопроктолог; Климентов М.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; Стяжкина С.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии; Скорнякова Е.О. – врач-эндоскопист; Сысоев С.В. – заведующий отделением колопроктологии, кандидат медицинских наук].

© Khairullin A.A., Klimentov M.N., Styazhkina S.N., Skornyakova E.O., Sysoev S.V., 2023

tel. +7 (341)246 86 94

e-mail: paceg@mail.ru

[Khairullin A.A. – postgraduate student, Department of Faculty Surgery, coloproctologist; Klimentov M.N. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery; Styazhkina S.N. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Surgery; Skornyakova E.O. – endoscopist; Sysoev S.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Unit of Coloproctology].

Objective. Hemorrhoids is one of the most common diseases in adult coloproctological practice, the main manifestation of which is bleeding of different degree of activity and complexity. The aim of the study was to analyze the results of diagnostics and treatment of patients with different stages of hemorrhoids for 3 years.

Materials and methods. The results of diagnostics and treatment of patients with different stages of hemorrhoids treated in the coloproctological unit for 3 years (2019–2021) were analyzed.

Results. The article considers the hemorrhoidal bleeding and the possibility of classification to optimize treatment; an algorithm used for rendering medical care to this group of patients is presented. The case histories of patients with hemorrhoids, treated at the First Republican Clinical Hospital of Udmurt Republic, were analyzed.

Conclusions. Patients with profuse hemorrhoidal bleeding need hospitalization to the resuscitation unit, immediate identification and treatment of hemorrhagic shock. The offered protocol (algorithm) of managing patients permitted to work in a team, improve the quality of rendering medical care to patients with profuse hemorrhoidal bleeding and avoid lethal outcomes.

Keywords. Hemorrhoids, bleeding, algorithm, classification, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрой – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний. На 1000 взрослого населения – 118–120 случаев. Среди заболеваний прямой кишки и заднего прохода он составляет около 40 %. Каждый седьмой из этих пациентов нуждается в хирургическом лечении [1; 2]. Хотя геморрой и относится к заболеваниям с доброкачественным течением, но при этой патологии снижается качество жизни и даже могут возникнуть осложнения, требующие неотложной медицинской помощи.

Дефиниция геморроя в национальных рекомендациях определяется как: «Геморрой – патологическое увеличение геморроидальных узлов (внутренних узлов – внутренний геморрой, наружных узлов – наружный геморрой). Комбинированный геморрой – увеличение одновременно наружных и внутренних геморроидальных узлов». Также геморрой классифицируется по степени обострения (I, II, III), стадии развития (I, II, III, IV), с кровотечением или без такового [3].

Основной признак болезни – ректальные кровотечения. В некоторых случаях выделения крови происходят в небольших количествах и легко поддаются контролю, а в других – частые и обильные. Без лечения

выделение крови из прямой кишки при геморрое может привести к анемии, а обильное кровотечение вообще относится к жизненно опасным состояниям и требует экстренной медицинской помощи [4].

Выделение крови из прямой кишки при дефекации встречается более чем у 51 % пациентов с геморроем [5]. На самой ранней стадии заболевания, когда узлы еще не выпадают, этот симптом является единственным проявлением болезни.

Цель исследования – разработать протокол (алгоритм) диагностики и лечения больных с профузным геморроидальным кровотечением.

Существующих классификаций кровотечения и классификационных признаков много, но при геморрое они не выделены в отдельную рубрику. Выделяют общее понятие – геморроидальное кровотечение и острое кровотечение.

Острое кровотечение (профузное, молниеносное) – острая массивная в течение 1–3 ч кровопотеря более 1 л крови с развитием геморрагического шока, быстро приводящая к острой анемии.

Нами используется классификация оценки тяжести острой кровопотери при геморроидальном кровотечении, дополненная оценкой степени тяжести анемии и развитием геморрагического шока.

Геморрагический шок – форма гиповолемического шока, при котором массивная кровопотеря приводит к не адекватной доставке кислорода к клеткам (гипоксической дизоксии) [6].

***Тяжесть кровопотери при профузном
геморроидальном кровотечении
(Классификация кровотечений
Американской коллегии хирургов
(P.L. Marino, 1998))***

Класс I – соответствует потере до 15 % объема циркулирующей крови (ОЦК). При этом клинические симптомы отсутствуют или имеется только ортостатическая тахикардия (ЧСС при переходе из горизонтального положения в вертикальное увеличивается на 20 уд./мин или более).

Класс II – соответствует потере до 25 % ОЦК. Основным клиническим признаком его является ортостатическая гипотензия или снижение артериального давления (АД) при переходе из горизонтального положения в вертикальное на 15 мм рт. ст. или более.

Класс III – соответствует потере от 30 до 40 % ОЦК. Проявляется гипотензией в положении лежа на спине, олигурией (мочи менее 400 мл/сут).

Класс IV – потеря более 40 % ОЦК. Характеризуется коллапсом (крайне низкое АД) и нарушением сознания вплоть до комы [7].

***Степень постгеморрагической
анемии***

I степень – гемоглобин 110–90 г/л.

II степень – гемоглобин 90–70 г/л.

III степень – гемоглобин менее 70 г/л.

Классификационные признаки позволяют сформулировать развернутый клинический диагноз с указанием стадии геморроя, формы кровотечения, тяжести кровопотери и степени анемии.

Пример: хронический геморрой II стадии, профузное кровотечение, класс I, постгеморрагическая анемия II степени.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведен анализ результатов диагностики и лечения больных, находившихся на лечении в колопроктологическом отделении с различными стадиями геморроя. Особое внимание уделено пациентам, страдающим геморроем, у которых возникает жизненно опасное массивное геморроидальное кровотечение, приводящее к быстрой анемии в течение короткого времени. В эту группу выделены больные с профузным геморроидальным кровотечением. Такие пациенты обычно доставляются в приемное отделение бригадой скорой медицинской помощи, и задача дежурного врача определить источник ректального кровотечения, оценить тяжесть кровопотери, выбрать метод гемостаза.

За три года (2019–2021 гг.) в колопроктологическом отделении находилось на лечении 1164 пациента разного пола и возраста с различными формами и стадиями геморроидальной болезни. Экстренно с жалобами на геморроидальное кровотечение поступили 52 человека: женщин – 22 (43 %), мужчин – 30 (57 %). Из 52 больных у 14 (26,9 %) было диагностировано профузное кровотечение.

После обследования и установки локализации кровотечения из геморроидальных узлов оценивалась тяжесть кровопотери, проводилась инфузионная, трансфузионная и гемостатическая терапия. Из 52 госпитализированных по тяжести кровотечения: с I классом было 29 (55,75 %) человек, II класс – 16 (30,75 %), III класс – 7 (13,5 %), по степени анемии: I степень – у 17 (32,7 %), II степень – у 27 (51,9 %) и III степень – у 8 (15,4 %) человек (таблица).

Количество пациентов по классу кровотечения и степени анемии

Класс тяжести	Степень анемии		
	I	II	III
I	17	12	–
II	–	11	5
III	–	4	3

При геморрагическом шоке два пациента были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Большим старшей возрастной группы, принимающим дезагреганты, антикоагулянты, препараты отменялись или дозы уменьшались в зависимости от показателей коагулограммы.

Пациентам с профузным геморроидальным кровотечением выполнены по экстренным показаниям следующие способы гемостаза: инфракрасная фотокоагуляция – одному (7,3 %); лигирование латексными кольцами – 5 (35,4 %); склеротерапия (этоксисклерол 3 %) – 7 (50 %). Только в одном случае нам не удалось добиться гемостаза мини-инвазивными методами. На фоне проводимой гемостатической терапии пациентке было предложено оперативное лечение. Выполнено ушивание геморроидальных узлов на протяжении сосудистой ножки отдельными узловыми швами. В одном случае была выполнена удачная склеротерапия этоксисклеролом 3 % – 2,0 при колоноскопии после инверсии.

Приводим (протокол) алгоритм, используемый при оказании помощи пациентам с профузным геморроидальным кровотечением.

I. В приемном покое проводятся мероприятия по идентификации источника кровотечения: осмотр, обследование (анализ крови, коагулограмма), оценка тяжести кровопотери, ФГС, пальцевое исследование прямой кишки, RRS, колоноскопия, осмотр реаниматолога.

II. При геморрагическом шоке – госпитализация в отделение реанимации. Воспол-

нение дефицита объема циркулирующей крови, инфузионная терапия, гемостатическая терапия, по показаниям – гемотрансфузионная терапия.

III. Оперативное лечение по экстренным показаниям (предпочтение мини-инвазивным методам гемостаза).

IV. Оценка состояния после операции, дальнейшая коррекция показателей крови, прием ОМФФ, препараты железа, смягчение стула.

VI. При невозможности добиться окончательного гемостаза мини-инвазивными методами, возникновении рецидива кровотечения – выполняется оперативное лечение в минимальном объеме (дезартеризация, прошивание).

VII. Выписка при стабильном гемостазе и показателях гемоглобина выше 80 г/л.

VIII. Амбулаторное наблюдение у проктолога, хирурга, прием ОМФФ, нормализация показателей крови, соблюдение диеты, изменение образа жизни, отказ от вредных привычек, лечение сопутствующей патологии.

Выводы

1. При поступлении больных с профузным геморроидальным кровотечением проводятся мероприятия на идентификацию источника кровотечения, окончательный гемостаз и его контроль.

2. Больные с профузным геморроидальным кровотечением требуют госпитализации в отделение реанимации, быстрое распознавание и лечение геморрагического шока.

3. Предложенный протокол (алгоритм) ведения больных позволил работать в команде, улучшить качество оказания помощи с профузным геморроидальным кровотечением, избежать летальных исходов.

4. Плановое оперативное лечение по показаниям при показателях гемоглобина не ниже 120 мг/л.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воробьев Г.И., Благодарный Л.А., Шелыгин Ю.А. Геморрой: современная тактика лечения. Consilium medicum 2000; 27–30.
2. Жуков Б.Н., Шабает В.Н., Исаев В.Р., Лысов Н.А. Колопроктология. Самара: СамГМУ 1999; 132.
3. Клинические рекомендации. Колопроктология. Под ред. Ю.А. Шелыгина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2020; 528.
4. Бронштейн А.С., Ривкин В.Л., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. Издание 2–3-е доп. М.: Медпрактика 2004.
5. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литтера, 2010.
6. Jeremy W. Cannon. Hemorrhagic Shook. N Endi J Med. 2018; 4: 378.
7. Жданов Г.Г., Зильбер А.П. Реанимация и интенсивная терапия. М.: Академия 2007; 410.

REFERENCES

1. Vorob'ev G.I., Blagodarnyj L.A., Shelygin Ju.A. Hemorrhoids: modern treatment tactics. Consilium medicum 2000; 27–30 (in Russian).

2. Zhukov B.N., Shabaev V.N., Isaev V.R., Lysov N.A. Coloproctology. Samara: SamGMU 1999; 132 (in Russian).
3. Clinical recommendations. Coloproctology. Pod red. Ju. A. Shelygina. Moscow: GJeOTAR-Media 2020; 528 (in Russian).
4. Bronshtejn A.S., Rivkin V.L., Fajn S.N. Guidelines for coloproctology. Edition 2–3 expanded. Moscow: Medpraktika 2004 (in Russian).
5. Vorob'ev G.I., Shelygin Ju.A., Blagodarnyj L.A. Hemorrhoids. Moscow: Littera 2010 (in Russian).
6. Jeremy W. Cannon. Hemorrhagic Shook. N Endi J Med. Moscow 2018; 4: 378.
7. Zhdanov G.G., Zil'ber A.P. Resuscitation and intensive care. Moscow: Akademija 2007; 410 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 09.02.2023

Одобрена: 22.02.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Острое (профузное) геморроидальное кровотечение / А.А. Хайруллин, М.Н. Климентов, С.Н. Стяжкина, Е.О. Скорнякова, С.В. Сысоев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 5–9. DOI: 10.17816/pmj4035-9

Please cite this article in English as: Khairullin A.A., Klimentov M.N., Styazhkina S.N., Skornyakova E.O., Sysoev S.V. Acute (profuse) hemorrhoidal bleeding. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 5-9. DOI: 10.17816/pmj4035-9

Научная статья

УДК 618.14

DOI: 10.17816/pmj40310-19

МИКРОСРЕДА ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

**М.Л. Полина^{1*}, И.И. Витязева², И.М. Ордиянц¹, М.Г. Лебедева¹,
Л.А. Шеленина³, П.Н. Захарова⁴, Н.И. Дуглас⁴**

¹Медицинский институт Российского университета дружбы народов, г. Москва,

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, г. Москва,

³Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева, г. Москва,

⁴Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета
имени М.К. Аммосова, г. Якутск, Россия

IMPLANTATION MICROENVIRONMENT IN CHRONIC ENDOMETRITIS

**M.L. Polina^{1*}, I.I. Vityazeva², I.M. Ordiyants¹, M.G. Lebedeva¹,
L.A. Shelenina³, P.N. Zakharova⁴, N.I. Douglas⁴**

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow,

²National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow,

³F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow,

⁴Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov,
Sakha Yakutia, Yakutsk, Russian Federation

© Полина М.Л., Витязева И.И., Ордиянц И.М., Лебедева М.Г., Шеленина Л.А., Захарова П.Н., Дуглас Н.И., 2023

тел. +7 925 342 76 64

e-mail: polina.ml@mail.ru

[Полина М.Л. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ORCID: 0000-0003-3883-3967; Витязева И.И. – доктор медицинских наук, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ORCID: 0000-0002-7916-0212; Ордиянц И.М. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ORCID: 0000-0001-5882-9995; Лебедева М.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ORCID: 0000-0002-7236-9486; Шеленина Л.А. – врач гинекологического отделения; Захарова П.Н. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета постдипломного обучения врачей; Дуглас Н.И. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного обучения врачей].

© Polina M.L., Vityazeva I.I., Ordiyants I.M., Lebedeva M.G., Shelenina L.A., Zakharova P.N., Douglas N.I., 2023

tel. +7 925 342 76 64

e-mail: polina.ml@mail.ru

[Polina M.L. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with Course of Perinatology, ORCID: 0000-0003-3883-3967; Vityazeva I.I. – MD, PhD, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, ORCID: 0000-0002-7916-0212; Ordiyants I.M. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Course of Perinatology, ORCID: 0000-0001-5882-9995; Lebedeva M.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Course of Perinatology, ORCID: 0000-0002-7236-9486; Shelenina L.A. – doctor of the Gynecological Department; Zakharova P.N. – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology; Douglas N.I. – MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduation Training].

Цель. Изучить иммунные профили эндометрия женщин с бесплодием маточного генеза в фазу «имплантационного окна».

Материалы и методы. Выполнено проспективное обследование 42 бесплодных женщин репродуктивного возраста: с хроническим эндометритом (ХЭ) ($n = 10$) и с трубно-перитонеальным (ТПБ) ($n = 32$), включающее сонографию органов малого таза, гистероскопию, исследование образцов эндометрия в период «имплантационного окна» (морфологическое, иммуногистохимическое (ИГХ)). Результирующими для выделения молекулярных фенотипов хронического воспаления ($n = 30$) и «нормального» эндометрия ($n = 12$) стали данные ИГХ-исследования (в железистом эпителии и строме (TNF- α , IL-10, NRF2, GM-CSF и CXCL16), в железистом эпителии – BCA1, в строме – TGF- β). В группу с «нормальным» фенотипом эндометрия также вошли женщины контрольной группы ($n = 10$), всего $n = 20$.

Результаты. Структурные особенности эндометрия женщин с ХЭ в фазу «имплантационного окна» соответствовали средней стадии фазы секреции в 36,4 %; варианты «несинфазного» функционирования выявлены у 63,6 %. Агрессивную «микросреду» в эндометрии женщин с фенотипом хронического воспаления определяла доминанта провоспалительных цитокинов профиля Th1/Th17 (возрастание в сравнении с контролем уровня экспрессии TNF- α и GM-CSF – в 1,1 и в 1,2 раза соответственно, в железистом эпителии – хемокинов CXCL16 и BCA1 – в 1,2 раза, CXCL16 в строме – в 1,2 раза) на фоне сниженной продукции защитных факторов (TGF- β (1 балл), IL-10 (в железистом эпителии – в 2 раза, в строме – в 1,8 раз), NRF2).

Выводы. Различные иммунные характеристики эндометрия женщин с ТПБ и ХЭ определяют неоднородность потенциалов для имплантации blastocysts.

Ключевые слова. Иммунный профиль эндометрия, период «имплантационного окна», молекулярный фенотип, фенотип хронического воспаления, фенотип нормального эндометрия.

Objective. To study the immune patterns of the endometrium in women with infertility of uterine genesis in the phase of "implantation window".

Materials and methods. Forty-two infertile women of reproductive age were prospectively examined. At the first stage, the contingent of women was divided into groups in accordance with the causes of infertility diagnosed before the current treatment: with chronic endometritis (CE) ($n = 10$); with tubal peritoneal infertility (TPI) ($n = 32$). A comprehensive examination of women included sonography of pelvic organs, hysteroscopy, examination of endometrial material in the period of the "implantation window" (morphological, immunohistochemical, real time (RT) PCR study.). The resulting for distinguishing molecular phenotypes of chronic inflammation ($n = 30$) and "normal" endometrium ($n = 12$) were the data of immunohistochemical studies of the immune profile (in the glandular epithelium and stromal cells (TNF- α , IL-10, NRF2, GM-CSF and CXCL16), in the glandular epithelium – BCA1, in the stroma – TGF- β) compared with the indicators of healthy fertile women (control group, $n = 10$).

CE was verified based on pathomorphological and immunohistochemical studies (CD 138+).

Results. Structural features of the endometrium in women with CE in the phase of the "implantation window" corresponded to the average stage of secretion in 36.4 %; variants of "out-of-phase" were identified in 63.6 % (late stage of the proliferation phase (16.7 %), dissociated development (13.3 %), early stage of the secretion phase (43.3 %)).

Molecular characteristics of the immunologically tolerant endometrium, favorable for implantation, are determined by the balanced production of pro- and anti-inflammatory cytokines, growth factors and chemokines.

Aggressive "microenvironment" in the endometrium of women with the phenotype of chronic inflammation was determined by the dominant of proinflammatory cytokines of the Th1/Th17 profile (an increase in comparison with the control of the expression level of TNF- α and GM-CSF – by 1.1 times and 1.2 times, in the glandular epithelium of chemokines CXCL16 and BCA1 – by 1.2 times, CXCL16 in the stroma – in 1.2 times) on the background of reduced production of protective factors (TGF- β (1 point), IL-10 (in the glandular epithelium – by 2 times, in the stroma – by 1.8 times), NRF2).

Conclusions. Different molecular characteristics of the endometrium in women with TPI and CE determine the heterogeneity of potencies for blastocyst implantation.

Keywords. Endometrial immune profile, period of "implantation window", molecular phenotype, phenotype of chronic inflammation, phenotype of normal endometrium.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение взаимодействия эндометрия и генетически и иммунологически отличного эмбриона детерминировано сложностями коммуникации на аутокринном, паракринном и эндокринном уровне биологически активных молекул – половых стероидов, факторов роста, цитокинов, хемокинов, роль и функция которых в процессе имплантации остается малоизученной [1; 2]. Причиной более двух третей неудач имплантации полагают субоптимальную рецептивность эндометрия, бесплодия и невынашивания беременности – дисрегуляцию эндометриальных/децидуальных иммунных клеток [3]. Микросреда, оптимальная для развития эмбриона, опосредована децидуальной трансформацией фибробластоподобных стромальных клеток эндометрия наряду с изменением количества и функциональной активности иммунных клеток [4]. Иммунный диалог обусловлен резидентными клетками эндометрия (Т-клетки и В-клетки) и мигрирующими (макрофаги, нейтрофилы, дендритные, тучные и естественные клетки-киллеры), определяющими иммунитет против патогенов и иммунную толерантность к эмбриону [5]. Регуляция активности, типа и количества иммунных клеток, влияющих на межклеточную передачу сигналов при ремоделировании эндометрия, децидуализации и имплантации бластоцисты осуществляется стероидными гормонами яичников. В эндометрии бесплодных женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) выявлено возрастание В-клеток, провоспалительных цитокинов, паракринных медиаторов, молекул адгезии и хемокинов [6]. Понимание «микроокружения» матки и его влияния на взаимодействие эндометрия и эмбриона предоставляет возможность выбора дифференцированного метода лечения.

Цель исследования – изучить иммунные паттерны эндометрия женщин с бес-

плодием маточного генеза в фазу «имплантационного окна».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено проспективное обследование 42 бесплодных женщин репродуктивного возраста, в том числе после неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения. Отбор и обследование женщин осуществлены на базах медицинского центра женского здоровья, отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России г. Москвы.

На первом этапе контингент женщин распределен по группам в соответствии с диагностированными до текущего обращения причинами бесплодия: с трубно-перитонеальным (ТПБ) ($n = 32$) и с хроническим эндометритом (ХЭ) ($n = 10$). После комплексного обследования женщин (сонография органов малого таза, гистероскопия, морфологическое исследование) результирующими для выделения двух молекулярных фенотипов – хронического воспаления ($n = 30$) и «нормального» эндометрия ($n = 12$) стали данные иммуногистохимического (ИГХ) исследования иммунного профиля. Контрольную группу составили здоровые фертильные женщины ($n = 10$).

Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 40 лет; бесплодие у женщин с верифицированными заболеваниями: ХЭ (морфологически и иммуногистохимически); с ТПБ (непроходимость маточных труб по данным гистеросальпингографии или хромотубации); добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые воспалительные заболевания органов малого таза и инфекционные заболевания (туберку-

лез, сифилис, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, острый генитальный герпес), аутоиммунные, психические заболевания, использование внутриматочного девайса на момент исследования, антибактериальная терапия не менее чем за месяц до включения в исследование.

Исследование проведено с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ РУДН, исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека».

Обследование бесплодных женщин включало стандартные общеклинические и специальные методы исследования. При сонографических признаках ХЭ на 7–9-й день менструального цикла (м.ц.) и у женщин с ранее выявленным заболеванием выполняли гистероскопию с забором материала для морфологического и иммуногистохимического исследования. У всех пациенток выполняли аспирационную пайпель-биопсию эндометрия в период «имплантационного окна» (на 20–22-й день м.ц., 6–8-й день после пика овуляции). Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия выполняли по стандартной методике на базе ФГБНУ НИИ морфологии человека (директор института – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Л.М. Михалева). Полученные биоптаты фиксировали 10%-ным забуференным раствором формалина в течение 24 ч, далее выполняли стандартную гистологическую проводку и заливку в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микроскопов Sacura и окрашены гематоксилином и эозином. Исследование препа-

ратов проводили с помощью светового микроскопа с увеличением от $\times 50$ до $\times 1000$. Интерпретацию результатов осуществляли с учетом стадии и фазы м.ц.

ИГХ-методом оценивали экспрессию цитокинов, факторов роста: в железистом эпителии и стромальных клетках (TNF- α , IL-10, NRF2, GM-CSF и CXCL16), в железистом эпителии – BCA1, в строме – TGF- β . Анализ результатов проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окраски, подсчет Histo-score (HS) – по формуле: $HS = \sum (Pi \cdot i)$, где Pi – процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (от 0 до 100 %), i – интенсивность окрашивания со значением «0» (отсутствие), «1» – слабое (светло-коричневое), «2» – умеренное (коричневое) и «3» – сильное (темно-коричневое). Максимальное количество баллов – 300. Анализ результатов ИГХ-исследования с антителами к TGF- β 1 проводили только в строме эндометрия полуколичественным методом путем оценки количества позитивных клеток, независимо от интенсивности окрашивания.

Интерпретация данных: «0» (отсутствие позитивных стромальных клеток), «1+» (количество клеток до 24 %), «2+» (количество клеток от 25 до 49 %) и «3+» (количество клеток от 50 %). Препараты изучали при помощи светового микроскопа Leica DML со стандартным набором оптики.

Статистический анализ данных выполнен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. Анализ качественных переменных осуществляли путем построения таблиц сопряженности с применением критерия согласия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для анализа количественных признаков применяли U -критерий Манна – Уитни, для множественного сравнения – критерий Краскела – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные нами гистероскопические стигмы хронического воспаления – микрополипы (50,0 %) и неравномерная толщина эндометрия (50,0 %) на фоне отека, различной степени выраженности гиперемии и мелких кровоизлияний соответствовали описанным признакам в более ранних источниках [7].

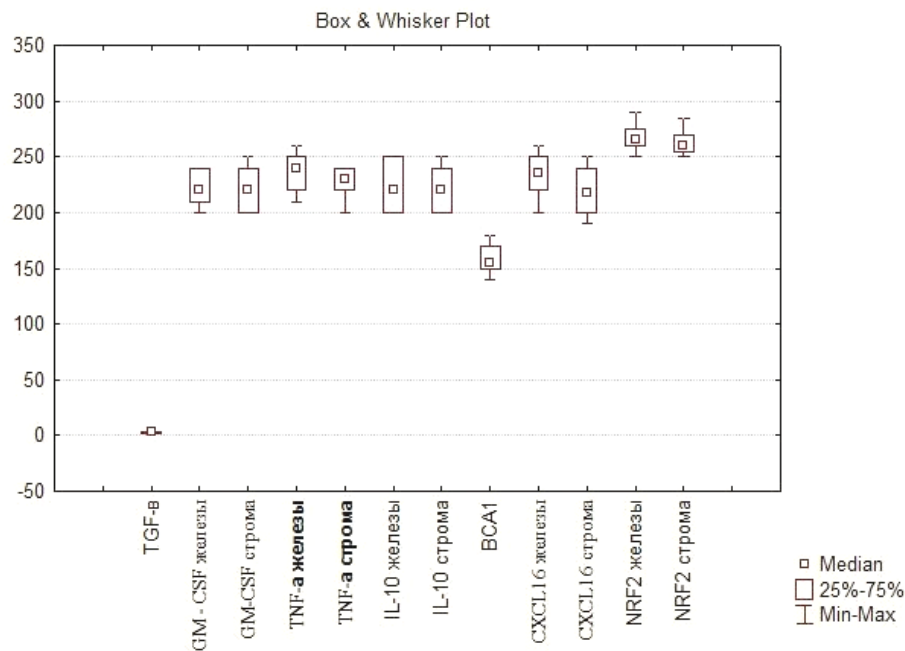
При патоморфологическом исследовании образцов эндометрия с хроническим воспалением выявлена диффузная или очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы, очаговый или выраженный перигландулярный склероз стромы и стенок спиральных артерий. Наряду с выраженной фибропластической трансформацией стромы и наличием плотных «муфт» фибробластов вокруг желез, в просвете отдельных отмечали скопление лимфоцитов. Нарушение децидуализации стромальных клеток эндометрия при полной или неполной картине ХЭ, подтвержденного наличием CD 138+ маркированных плазматических клеток, считают одной из основных причин привычного невынашивания и бесплодия [8]. Возражением мнению о непричастности ХЭ к нарушению имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) полагаем анализ факторов, влияющих на рецептивность эндометрия [9].

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия женщин с ХЭ показало наличие средней стадии секреторной фазы в 36,4 %, в остальных случаях можно говорить о «несинфазности» маточных желез дню м.ц. (поздняя стадия фазы пролиферации – 5 (16,7 %), диссоциированное развитие эндометрия – 4 (13,3 %), ранняя стадия фазы секреции – 13 (43,3 %). Полученные данные не только подтверждают, но и превосходят показатели случаев задержки дифференцировки эндометрия у трети бесплодных женщин с ХЭ [6]. В группе контроля развитие

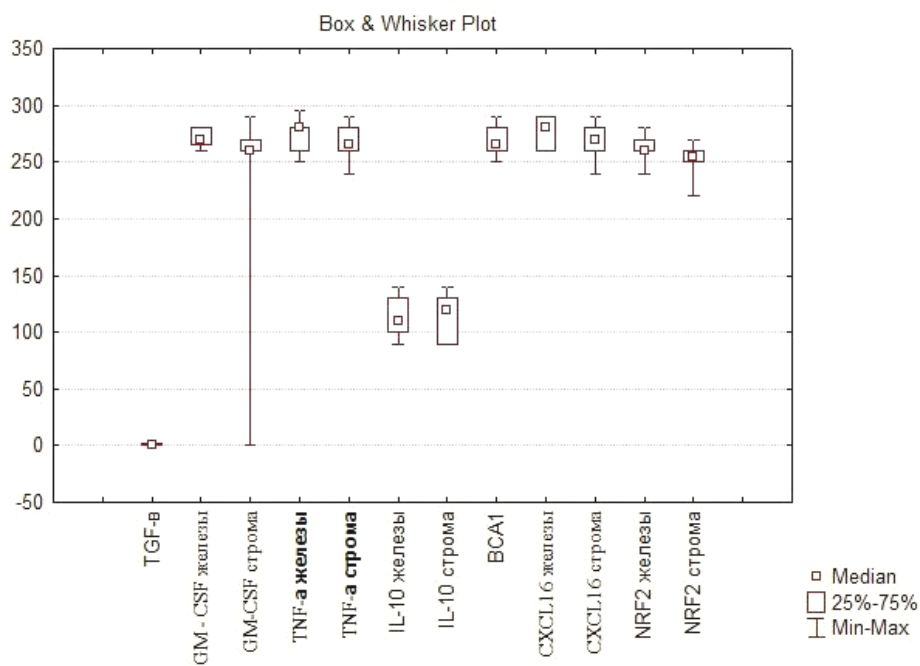
маточных желез соответствовало средней стадии фазы секреции.

Суммация данных гистероскопии и патоморфологических исследований позволила выявить два гистотипа эндометрия: при ТПБ – ХЭ ($n = 20$) и полноценный эндометрий ($n = 12$), ХЭ – в одноименной группе ($n = 10$). Существенные различия ИГХ-исследований эндометрия бесплодных женщин определили особенности иммунного профиля в фазу «имплантационного окна». Полученные данные сравнивали с результатами здоровых фертильных женщин ($n = 10$), выделяя молекулярные фенотипы: хронического воспаления – в одноименной группе ($n = 10$) и у 20 женщин с ТПБ, нормального эндометрия – в 12 образцах биоптатов в группе с ТПБ.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что децидуальную трансформацию эндометрия у женщин с «нормальным» фенотипом эндометрия (рисунок, а) сопровождал провоспалительный Th1-иммунный ответ цитокиновой молекулярной «сети», модулируемой иммунокомпетентными клетками с целью контроля имплантации, миграции и инвазии трофобласта [10]. Умеренная продукция гемопоэтического цитокина GM-CSF способствовала сбалансированному влиянию на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза и обеспечивала протолерантную среду для имплантации бластоцисты [11]. Повышенная экспрессия TNF- α обеспечивала реализацию воспалительного ответа, ремоделирование спиральных артерий, правильную дифференцировку, развитие клеток трофобласта и индукцию толерогенных свойств дендритных клеток [12]. Паттерны распределения IL-10 и TGF- β , влияние которых на перфузию и «рецептивность» было представлено ранее [13], указывали на равновесную экспрессию подтипов Th1-провоспалительных и T-регуляторных (Treg) клеток.



а



б

Рис. Иммунный профиль при фенотипе: а – нормального эндометрия; б – хронического эндометрита

Молекулярные характеристики фенотипа хронического воспаления эндометрия (рисунок, б) подтверждали развитие воспалительной реакции при выявлении локальной иммунной системой инфекционных агентов или ультраструктурного «повреждения» ткани.

Агрессивную биохимическую «микросреду» в эндометрии определяла доминанта провоспалительных цитокинов профиля Th1/Th1 TNF- α и GM-CSF, экспрессия которых в железистом эпителии и стромальных клетках оказалась выше, чем в контроле, в 1,1 и в 1,2 раза соответственно ($p = 0,001$). Гиперэкспрессию TNF- α рассматривают как реакцию макрофагов эндометрия на липополисахариды внешней мембраны патогенных бактерий, сопряженную с риском неудач имплантации в результате нарушения передачи сигналов на рецепторы стероидных гормонов [14]. Возрастание в железистом эпителии экспрессии хемокинов CXCL16 ($p = 0,001$) и BCA1 – в 1,2 раза в сравнении с контролем ($p = 0,001$), в строме CXCL16 – в 1,2 раза ($p = 0,001$) – является следствием рекрутирования в зону воспаления и активации нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Избыточную активность хемокинов и считают одной из причин нарушения рецептивности эндометрия [15]. Данные о снижении экспрессии хемокинового CXС лиганда 13 при повторных неудачах имплантации [16] полагаем основанием к выяснению расширенного иммунного профиля эндометрия и активности сигнальных каскадов, способствующих реализации репродукции.

Вероятно, гетерогенность данных связана с активностью воспаления и дестабилизацией в период «имплантационного окна» тканевой архитектоники. Избыточную экспрессию провоспалительных маркеров (цитокинов, хемокинов и факторов роста), согласно данным исследований, считают при-

чиной неудач имплантации [17]. Низкий уровень TGF- β при фенотипе хронического воспаления (1 балл) ($p = 0,01$) связан с нарушением регуляции ангиогенеза и ремоделирования ткани, фибротической трансформацией эндометрия на фоне утраты противовоспалительных, антипролиферативных и фиброгенных опций [18]. Снижение IL-10 в железистом эпителии – в 2 раза ($p = 0,001$), в строме – в 1,8 раза ($p = 0,001$) отражает количественный или функциональный дефицит противовоспалительного клона Treg-клеток. Некоторое снижение Nrf2-опосредованной антиоксидантной защиты ($p = 0,01$) при фенотипе хронического воспаления позволяет думать об изменении сигнальных каскадов регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза [19].

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что нарушение молекулярных механизмов, опосредующих «диалог» клеток трофобласта и материнских при фенотипе ХЭ, обусловлено изменением состава и функциональной активности иммунокомпетентных клеток эндометрия. Доказательства роли иммунных факторов в контролируемом в период «имплантационного окна» ремоделировании ткани и сосудов делают очевидным влияние аномальных паттернов субпопуляций лимфоцитов на развитие эндометриальной дисфункции. Эти наблюдения согласуются с данными, что рецептивность эндометрия требует согласованной функции различных типов клеток – эпителиальных, стромальных и иммунокомпетентных, включая цитокины, хемокины, факторы роста и молекулы адгезии [20]. Полагаем, реализация рецептивности эндометрия осуществляется посредством не только идентифицированных маркеров (интегрин $\alpha v \beta 3$, LIF, E-каттерины, NOX гены, пиноподии), прямо или

опосредованно регулируемых активностью стероидных гормонов, но и иммунокомпетентных клеток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Maurya V.K., DeMayo F.J., Lydon J.P. Illuminating the “black box” of progesterone-dependent embryo implantation using engineered mice. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 640907.
2. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., Бабиченко И.И., Вандышева Р.А. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. *Архив патологии* 2017; 79 (6): 22–29.
3. Duffy J.M.N., Adamson G.D., Benson E., Bhattacharya S., Bofill M., Brian K. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Hum Reprod* 2020; 35: 2715–24.
4. Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev.* 2014; 35: 851–905.
5. Lee S.K., Kim C.J., Kim D.J., Kang J.H. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw.* 2015; 15: 16–26.
6. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66 (5): 410–415.
7. Gkrozou F., Tsonis O., Dimitriou E., Paschopoulos M. In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2020; 46: 1639–1650.
8. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A., Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15 (1): 16.
9. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. Steril* 2011; 96 (6): 1451–1456.
10. Wu L., Liao A., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T cell-related endometrial gene expression in normal and complicated pregnancies. In: Kwak-Kim J. editor. *Endometrial Gene Expression: An Emerging Paradigm for Reproductive Disorders*. Cham: Springer International Publishing 2020; 51–66.
11. Rahmati M., Petitbarat M., Dubanchet S., Bensussan A., Chaouat G., Ledee N. Colony stimulating factors 1, 2, 3 and early pregnancy steps: from bench to bedside. *Journal of Reproductive Immunology* 2015; 109: 1–6.
12. Robertson S.A., Care A.S., Moldenhauer L.M. Regulatory T Cells in Embryo Implantation and the Immune Response to Pregnancy. *J. Clin. Invest.* 2018; 128: 4224–4235.
13. Yen M., Donma O., Yildizfer F., Ekmekci O., Asli Karatas Kul Z., Esat Imal A., Keser Z., Cagil E., Mengi M., Ekmekci H., Sahmay S., Donma M. Association of fetuin A, adiponectin, interleukin 10 and total antioxidant capacity with IVF outcomes. *Iran J Reprod Med* 2014; 12 (11): 747–54.
14. Wang D., DuBois R.N. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1085–1093.
15. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A., Or Y., Schechtman E., Mor G., Dekel N. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril.* 2010; 94 (6): 2030–6.
16. Choi Y., Kim H.R., Lim E.J., Park M., Yoon J.A., Kim Y.S., Kim E.K., Shin J.E., Kim J.H., Kwon H., Song H., Choi D.H. Integrative Analyses of Uterine Transcriptome and MicroRNAome Reveal Compromised LIF-STAT3 Signaling and Progesterone Response in the Endometrium of Patients with Recurrent/Repeated

Implantation Failure (RIF). *PLoS One* 2016; 11 (6): e0157696.

17. Vannuccini S., Clifton V.L., Fraser I.S., Taylor H.S., Critchley H., Giudice L.C., Petraglia F. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (1): 104–15.

18. Zenclussen A.C., Hämmerling G.J. Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. *Front Immunol.* 2015; 6: 321.

19. Paul M.K., Bisht B., Darmawan D.O., Chiou R., Ha V.L., Wallace W.D., Chon A.T., Hegab A.E., Grogan T., Elashoff D.A., Alva-Ornelas J.A., Gomperts B.N. Dynamic changes in intracellular ROS levels regulate airway basal stem cell homeostasis through Nrf2-dependent Notch signaling. *Cell Stem Cell.* 2014; 15 (2): 199–214.

20. Dekel N., Gnainsky Y., Granot I., Racicot K., Mor G. The Role of Inflammation for a Successful Implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72 (2): 141–7.

REFERENCES

1. Maurya V.K., DeMayo F.J., Lydon J.P. Illuminating the “black box” of progesterone-dependent embryo implantation using engineered mice. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 640907.

2. Mibaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mibalev S.A., Babichenko I.I., Vandysheva R.A. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arhiv patologii* 2017; 79 (6): 22–29 (in Russian).

3. Duffy J.M.N., Adamson G.D., Benson E., Bhattacharya S., Bofill M., Brian K. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Hum Reprod.* 2020; 35: 2715–24.

4. Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in repro-

ductive health and failure. *Endocr Rev.* 2014; 35: 851–905.

5. Lee S.K., Kim C.J., Kim D.J., Kang J.H. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw.* 2015; 15: 16–26.

6. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011. 66 (5): 410–415.

7. Gkrozou F., Tsonis O., Dimitriou E., Paschopoulos M. In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46: 1639–1650.

8. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A., Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15 (1): 16.

9. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (6): 1451–1456.

10. Wu L., Liao A., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T cell-related endometrial gene expression in normal and complicated pregnancies. In: Kwak-Kim J. editor. *Endometrial Gene Expression: An Emerging Paradigm for Reproductive Disorders*. Cham: Springer International Publishing 2020; 51–66.

11. Rabmati M., Petitbarat M., Dubanchet S., Bensussan A., Chaouat G., Ledee N. Colony stimulating factors 1, 2, 3 and early pregnancy steps: from bench to bedside. *Journal of Reproductive Immunology* 2015; 109: 1–6.

12. Robertson S.A., Care A.S., Moldenbauer L.M. Regulatory T Cells in Embryo Implantation and the Immune Response to Pregnancy. *J. Clin. Invest.* 2018; 128: 4224–4235.

13. Yen M., Donma O., Yıldızfer F., Ekmekci O., Asli Karatas Kul Z., Esat Imal A., Keser Z., Cagil E., Mengi M., Ekmekci H., Sahmay S., Donma M. Association of fetuin A, adiponectin,

interleukin 10 and total antioxidant capacity with IVF outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2014; 12 (11): 747–54.

14. Wang D., DuBois R.N. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1085–1093.

15. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A., Or Y., Schechtman E., Mor G., Dekel N. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril.* 2010; 94 (6): 2030–6.

16. Choi Y., Kim H.R., Lim E.J., Park M., Yoon J.A., Kim Y.S., Kim E.K., Shin J.E., Kim J.H., Kwon H., Song H., Choi D.H. Integrative Analyses of Uterine Transcriptome and MicroRNAome Reveal Compromised LIF-STAT3 Signaling and Progesterone Response in the Endometrium of Patients with Recurrent/Repeated Implantation Failure (RIF). *PLoS One* 2016; 11 (6): e0157696.

17. Vannuccini S., Clifton V.L., Fraser I.S., Taylor H.S., Critchley H., Giudice L.C., Petraglia F. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (1): 104–15.

18. Zenclussen A.C., Hämmerling G.J. Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. *Front Immunol.* 2015; 6: 321.

19. Paul M.K., Bisht B., Darmawan D.O., Chiou R., Ha V.L., Wallace W.D., Chon A.T., Hegab A.E., Grogan T., Elashoff D.A., Alva-Ornelas J.A., Gomperts B.N. Dynamic changes in intracellular ROS levels regulate airway basal stem cell homeostasis through Nrf2-dependent Notch signaling. *Cell Stem Cell.* 2014; 15 (2): 199–214.

20. Dekel N., Gnainsky Y., Granot I., Racicot K., Mor G. The Role of Inflammation for a Successful Implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72 (2): 141–7.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 03.03.2023

Одобрена: 17.03.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Микросреда имплантации при хроническом эндометрите / М.Л. Полина, И.И. Витязева, И.М. Ордианц, М.Г. Лебедева, Л.А. Шеленина, П.Н. Захарова, Н.И. Дуглас // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 10–19. DOI: 10.17816/pmj40310-19

Please cite this article in English as: Polina M.L., Vityazeva I.I., Ordiyants I.M., Lebedeva M.G., Shelenina L.A., Zakharova P.N., Douglas N.I. Implantation microenvironment in chronic endometritis. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 10-19. DOI: 10.17816/pmj40310-19

Научная статья

УДК 550.38: 551.581.2: 159.91 (212) (045)

DOI: 10.17816/pmj40320-27

БИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕОМАГНИТНОЙ ВОЗМУЩЕННОСТИ В СРЕДНИХ ШИРОТАХ: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

**А.И. Осколкова¹, С.С. Паршина¹, Н.А. Каргина², М.А. Полиданов^{1*},
И.Е. Кондрашкин¹, Т.Н. Афанасьева¹, Е.С. Оленко³, К.О. Белоусова⁴**

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,

²Санкт-Петербургский государственный университет,

³Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского,

⁴Центр психологической помощи, г. Саратов, Россия

BIOTROPIC EFFECTS OF GEOMAGNETIC DISTURBANCE IN MIDDLE LATITUDES: PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF THE PROBLEM

**A.I. Oskolkova¹, S.S. Parshina¹, N.A. Kargina², M.A. Polidanov^{1*},
I.E. Kondrashkin¹, T.N. Afanasyeva¹, E.S. Olenko³, K.O. Belousova⁴**

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,

²Saint-Petersburg State University,

³N.G. Chernyshevsky Saratov National Research State University,

⁴Center of Psychological Care, Saratov, Russian Federation

© Осколкова А.И., Паршина С.С., Каргина Н.А., Полиданов М.А., Кондрашкин И.Е., Афанасьева Т.Н., Оленко Е.С.,
Белоусова К.О., 2023

тел. +7 845 249 33 03

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Осколкова А.И. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней; Паршина С.С. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии; Каргина Н.А. – аспирант факультета медицинской психологии; Полиданов М.А. (*контактное лицо) – студент VI курса лечебного факультета; Кондрашкин И.Е. – студент VI курса лечебного факультета; Афанасьева Т.Н. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии; Оленко Е.С. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры основ медицины и медицинских технологий факультета фундаментальной медицины и медицинских технологий; Белоусова К.О. – клинический психолог, психоаналитический терапевт].

© Oskolkova A.I., Parshina S.S., Kargina N.A., Polidanov M.A., Kondrashkin I.E., Afanasyeva T.N., Olenko E.S.,
Belousova K.O., 2023

tel. +7 845 249 33 03

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Oskolkova A.I. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases; Parshina S.S. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics; Kargina N.A. – postgraduate student of the Faculty of Medical Psychology; Polidanov M.A. (*contact person) – sixth-year student, Medical Faculty; Kondrashkin I.E. – sixth-year student, Medical Faculty; Afanasyeva T.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics; Olenko E.S. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Bases of Medicine and Medical Technologies of the Faculty of Fundamental Medicine and Medical Technologies; Belousova K.O. – clinical psychologist, psychoanalytical therapist].

Цель. Определение индивидуальных психологических особенностей и форм преодоления стресса у добровольцев, участвующих в одном из этапов многоширотного мониторинга «Гелиомед-2», проживающих в средних широтах, в зависимости от наличия у них психологической чувствительности к действию геомагнитной возмущенности.

Материалы и методы. С помощью шкалы самооценки тревоги Ч. Спилбергера – Ю. Ханина, теста на построение стресс-преодолевающего поведения Э. Хайма и проективного психогеометрического теста было обследовано 57 относительно здоровых добровольцев мужского и женского пола, проживающих в средних широтах (г. Саратов) (средний возраст 42,3 (39,6; 47,5) г.). На основании совпадения пиковых значений реактивной тревожности и Кр-индекса (интегрального показателя геомагнитной возмущенности) все добровольцы были поделены на две группы: имеющие психологическую чувствительность к действию гелиогеомагнитных факторов (I) и без таковой (II).

Результаты. Установлено, что типовые личностные черты обследованных зависят от наличия или отсутствия у них психологической чувствительности к изменениям геомагнитной возмущенности и находят отражение в особенностях построения ими стресс-преодолевающего поведения. Добровольцы из I группы были менее эффективны в поведенческой совладающей сфере, чаще анализировали проблемы и подавляли свои эмоции, по сравнению с представителями II группы.

Выводы. Таким образом, лица имеющие психологическую чувствительность к изменениям геомагнитной возмущенности, нуждаются в психологической коррекции установленных изменений для снижения риска развития неврозов и психосоматической патологии.

Ключевые слова. Стресс-преодолевающее поведение, средние широты, личностные особенности, психологическая чувствительность, гелиогеомагнитные факторы

Objective. To identify the individual psychological features and forms of stress coping in volunteers, participating in one of the stages of latitudinal monitoring “Geliomed” and living in the middle latitudes depending on the presence of psychological sensitivity to the impact of geomagnetic disturbance.

Materials and methods. Fifty-seven rather healthy male and female volunteers (mean age 42.3 (39.6; 47.5) years), living in the middle latitudes (Saratov city) were examined using the Spielberger – Hanin Anxiety Test, the Haim Stress Coping Behavior Test and projective psychogeometrical test. Based on matching pick values of reactive anxiety and Kr-index (integral geomagnetic disturbance index), all volunteers were divided into two groups: group I – those having psychological sensitivity to the impact of heliogeomagnetic factors and group II – without the latter.

Results. The standard personal features of the observed persons were found to depend on the presence or absence of psychological sensitivity to the changes in geomagnetic disturbance and are reflected in the peculiar features of the stress-coping behavior formed by them. The volunteers of group I were less effective in the behavior sphere, they more often analyzed problems and suppressed their emotions compared with those of group II.

Conclusions. Thus, the persons having psychological sensitivity to the changes in geomagnetic disturbance require psychological correction of the established changes to decrease risk for the development of neuroses and psychological pathology.

Keywords. Stress-coping behavior, middle latitudes, personal features, psychological sensitivity, heliogeomagnetic factors.

ВВЕДЕНИЕ

Колебание напряжения геомагнитного поля Земли изменяет временную последовательность информационных сигналов окружающей среды и приводит к развитию в организме состояния, которое характеризуется несоответствием между функциональными

возможностями человека и уровнем его активности, что создает условия для развития психологических изменений и патологических явлений [1]. Однако способность безболезненно переносить эти колебания у каждого индивидуальная. Она зависит от возраста, состояния здоровья, тренированности организма, пола и многих других факторов [2].

Психоэмоциональное состояние человека также находится под влиянием космической погоды. Например, было показано, что на фоне минимума солнечной активности геомагнитная возмущенность оказывает негативное воздействие на психологический статус человека [3; 4].

Несмотря на имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе публикации, посвященные кардиальным и психическим аспектам биотропных эффектов космической погоды, многие вопросы остаются нерешенными [3; 5].

Поиском ответа на некоторые из них занимаются организаторы и участники многоширотного мониторинга «Гелиомед-2», который проводится с 2014 г. и является продолжением международного телекоммуникационного проекта «Гелиомед» (последний был осуществлен междисциплинарным коллективом физиков, биологов, специалистов по информационным технологиям, психологов и медиков) [6].

Цель исследования – определение индивидуальных психологических особенностей и форм преодоления стресса у добровольцев, участвующих в одном из этапов многоширотного мониторинга «Гелиомед-2», проживающих в средних широтах, в зависимости от наличия у них психологической чувствительности к действию геомагнитной возмущенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 57 относительно здоровых добровольцев мужского и женского пола, проживающих в средних широтах (г. Саратов) (средний возраст 42,3 (39,6; 47,5) г.), наблюдение за которыми проводилось на этапе многоширотного мониторинга «Гелиомед-2» (2016). Для определения психологических особенностей участников проекта применяли следующее сочетание тестов:

– опросник Ч. Спилбергера, адаптированный Ю. Ханиным, был использован для дифференцированного измерения тревожности как состояния и как личностного свойства [7; 8];

– для оценки особенностей совладающего со стрессом поведения нами была выбрана методика анализа копинг-реакций Э. Хайма, в которой отдельно рассматриваются когнитивные, поведенческие и эмоциональные составляющие копинга, позволяющие выявить продуктивные, относительно продуктивные и непродуктивные формы [7; 9];

– проективный психометрический тест С. Деллиндера, адаптированный А. Алексеевым и Л. Громовой, позволяющий определить типологию личности человека на основе выбора пяти геометрических фигур [7; 10].

Уровень реактивной тревожности у наблюдаемых лиц определялся каждый день в течение марта и апреля 2016 г., так же, как и суточный показатель геомагнитной возмущенности – Кр-индекс. Остальные тесты добровольцам предъявлялись однократно перед началом этапа наблюдения.

Все добровольцы, участвующие в данном исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ STATGRAF Plus for Windows 10.0. Исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики, так как показатели не соответствовали закону нормального распределения. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

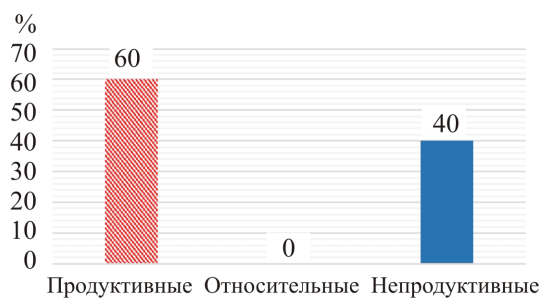
По полученным нами данным все добровольцы с учетом наличия совпадений пиковых значений показателей реактивной тревожности и Кр-индекса были поделены

на две группы. В первую группу вошли лица, имеющие более 66,7 % указанных совпадений пиковых значений и, следовательно, обладающие психологической чувствительностью к действию гелиогеофизических факторов (26,3 %), а вторую (73,7 %) сформировали те, у кого подобной чувствительности выявлено не было.

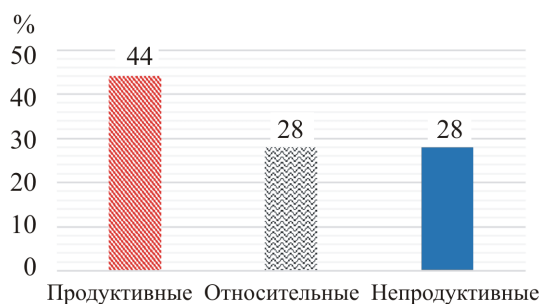
Значения личностной тревожности (по Ч. Спилбергеру – Ю. Ханину) в группах были на высоком уровне и существенно не отличались друг от друга (45,2 и 46,8 балла соответственно).

Результаты теста Э. Хайма у добровольцев, проживающих в средних широтах, представлены на рис. 1–3.

Как видно из данных, приведенных на рис. 1, в обеих группах добровольцы продуктивные копинг-когниции выбирали чаще,



а

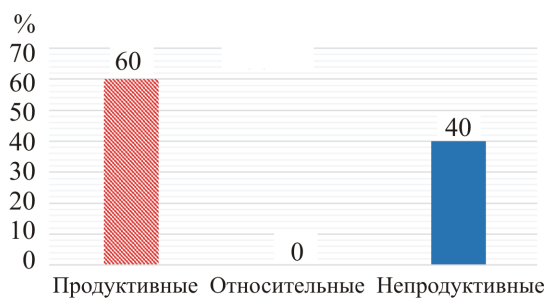


б

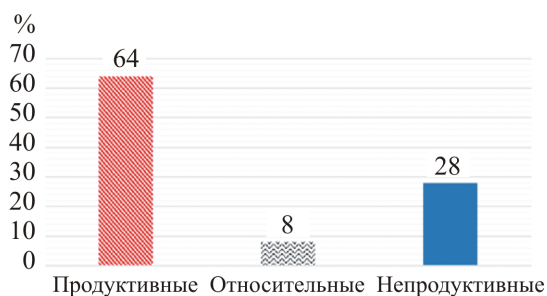
Рис. 1. Распределение когнитивных копинг-стратегий в группах добровольцев, проживающих в средних широтах:
а – I группа; б – II группа

чем непродуктивные. Обращало на себя внимание, что лица, обладающие психологической чувствительностью к факторам космической погоды I группы, предпочитали чаще анализировать проблемы (66,7 %), реже сохраняли самообладание (33,3 %) (среди тех, кто выбирал продуктивные стратегии) и смиряться в сложных ситуациях (если их выбор останавливался на непродуктивных копинг-формах). Участники проекта без указанной чувствительности сохраняли самообладание и анализировали проблемы в равных долях (50 и 50 %, соответственно) – при выборе продуктивных копинг-стилей и испытывали растерянность (100 %) – при выборе непродуктивных.

По данным, представленным на рис. 2, видно, что в эмоциональной сфере все наблюдаемые нами лица (из I и II групп)



а



б

Рис. 2. Распределение эмоциональных копинг-стратегий в группах добровольцев, проживающих в средних широтах:
а – I группа; б – II группа

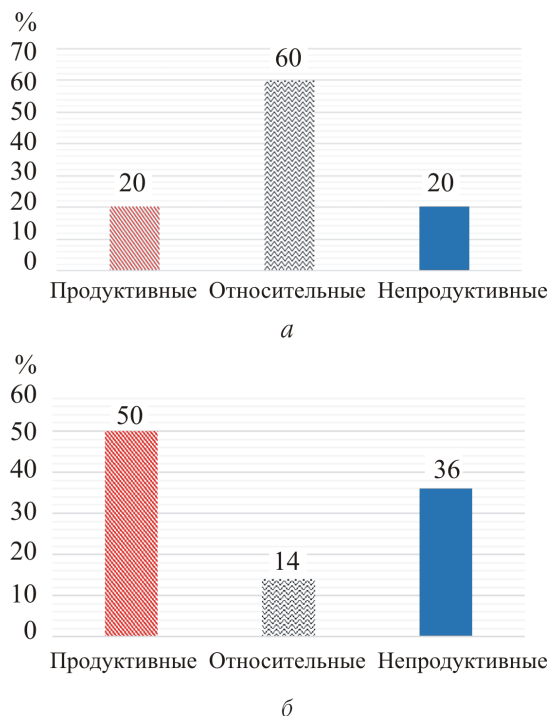


Рис. 3. Распределение поведенческих копинг-стратегий в группах добровольцев, проживающих в средних широтах: а – I группа; б – II группа

продуктивные совладающие формы выбирают чаще, чем непродуктивные, причем среди конструктивных копинг-реакций доминировал оптимизм. Отметим, что добровольцы, имеющие психологическую чувствительность к изменениям гелиогеомагнитной возмущенности, среди непродуктивных копинг-стилей выбирали на паритетных началах самообвинение и подавление эмоций. Лица без психологической чувствительности к действию гелиогеомагнитных факторов, выбирающие непродуктивные копинг-формы, реагировали по-другому, отдавая предпочтение и подавлению эмоций, и эмоциональной разрядке (по 42,8 % соответственно).

Анализируя построение собственно копинг-поведения у наблюдаемых нами лиц из обеих групп (рис. 3), хотелось бы отметить,

что преобладание продуктивных совладающих реакций было лишь у добровольцев, не имеющих психологической чувствительности к действию факторов космической погоды (оно было представлено сотрудничеством), а участники проекта с указанной чувствительностью выбрали непродуктивные и продуктивные копинг-стили на паритетных началах, причём среди продуктивных поведенческих реакций у них также доминировало сотрудничество. Непродуктивными совладающими копинг-формами в I группе было отступление (100 %), а II группе – активное избегание (60 %) и отступление (40 %).

Участники проекта в средних широтах, обладающие психологической чувствительностью к изменениям гелиогеомагнитной возмущенности, при психогеомерическом тестировании выбирали преимущественно прямоугольник и круг, полностью отвергая зигзаг. Добровольцы, не являющиеся носителями подобной чувствительности, отдавали предпочтение в своём выборе треугольнику и чаще других фигур отрицали зигзаг.

На данном этапе наблюдения за участниками проекта «Гелиомед-2» проживавших в средних широтах (2016), большую часть среди добровольцев составили лица, не имеющие психологической чувствительности к факторам космической погоды.

Сравнивая особенности личностного реагирования в группах, отметим, что были выявлены как общие психологические черты, так и различия. К общим можно отнести преобладание продуктивных копинг-форм в когнитивной и эмоциональной сферах, причем в последней совпала даже совладающая форма: оптимизм. Кроме того, в поведенческой сфере среди продуктивных копинг-стилей лица из обеих групп отдавали предпочтение сотрудничеству. А результаты проективной методики продемонстрировали в качестве сходства у представителей обеих групп отрицание зигзага (то есть неприем-

лемость конфликтов, боязнь перемен, а также консервативность и рациональность).

Разница в психологических портретах в группах заключалась в том, что добровольцы, имеющие психологическую чувствительность к изменениям геомагнитной возмущенности, при построении собственного копинг-поведения существенно реже, чем те, кто этой чувствительностью не обладал, выбирали продуктивные копинг-стратегии, представители I группы чаще анализировали проблемы и реже озадачивались сохранением самообладания, чем добровольцы из II группы. Важно подчеркнуть, что среди неадаптивных эмоциональных копинг-стилей участники проекта с психологической чувствительностью к изменению факторов космической погоды (I группы) выбирали самые неблагоприятные, с точки зрения потенциального риска развития невротических состояний и психосоматической патологии, – подавление эмоций и самообвинение [11]. Лица без подобной чувствительности (II группы) чаще использовали непродуктивные эмоциональные копинг-формы, которые позволяли им не накапливать негатив в себе, а избавлялись от него путём эмоциональной разрядки, избегая тем самым того риска, которому были подвержены лица из I группы. Последние часто выбирают прямоугольник при психогеометрическом тестировании, что свидетельствует об их непоследовательности, непредсказуемости в своих поступках, неуверенности в себе и чрезмерной тревожности, а выбор круга и отрицание зигзага – об их общительности, доброте и стремлении избегать перемен и конфликтов. Добровольцы из II группы благодаря тому, что в меньшей степени, чем лица из I группы, накапливали в себе негативные эмоции, были более собраны, целеустремлены и успешны в решении своих ежедневных задач (что подтверждает преимущественный выбор треугольника в психогеометрическом тесте).

Выводы

1. Лица, проживающие в средних широтах, с психологической чувствительностью к действию гелиогеомагнитных факторов встречались реже, чем добровольцы, не обладающие подобной чувствительностью (на этапе наблюдения 2016 г. в проекте «Гелиомед-2»).

2. В группе добровольцев в зависимости от выявленной психологической чувствительности к изменениям геомагнитной возмущенности были установлены как общие личностные черты, так и различия. К общим можно отнести преобладание продуктивных копинг-реакций в когнитивной и эмоциональной сфере, а также стремление избегать конфликтов, ортодоксальность и прагматичность. Различия состоят в том, что добровольцы из I группы были менее эффективны в поведенческой совладающей сфере, а также не уверены в себе и благоприятном исходе текущих событий, чаще анализировали проблемы и подавляли свои эмоции, по сравнению с представителями II группы.

3. Следовательно, лица, проживающие в средних широтах и обладающие психологической чувствительностью к изменениям геомагнитной возмущенности, нуждаются в психологической коррекции установленных изменений для снижения риска возникновения неврозов и психосоматической патологии.

Библиографический список

1. Каменева Е.Г. Влияние «Космической погоды» на психофизиологическое состояние здоровых людей больных ИБС. Вестник психофизиологии 2016; (2): 37–44.

2. Григорьев А.И., Макоско А.А. Об исследованиях влияния изменений погоды и климата на здоровье человека в программе Президиума РАН: Фундаментальные нау-

ки – медицине. Земля и вселенная 2009; 3: 20–26.

3. Григорьев П.Е. Биотропное воздействие космической погоды. М.; Киев 2010; 104–126.

4. Осколкова А.И., Паршина С.С., Кондрашкин И.Е., Полиданов М.А., Карсаков В.А., Афанасьева Т.Н., Самсонов С.Н. Геомагнитная возмущенность и риск развития психосоматических заболеваний у добровольцев средних широт проекта «Гелиомед-2» в контексте их тревожности. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки 2022; 11: 213–220.

5. Паршина С.С., Афанасьева Т.Н., Самсонов С.Н., Манькина В.И. и др. Влияние космической погоды на процессы реполяризации миокарда добровольцев в высоких и средних широтах. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки 2016; 4.

6. Биотропное воздействие космической погоды (по материалам российско-украинского мониторинга «Гелиомед» 2003–2010). Под ред. М.В. Рагульской. М.; Киев; СПб.: ВВМ 2010; 312.

7. Кодочигова А.И., Паршина С.С., Самсонов С.Н., Афанасьева Т.Н., Оленко Е.С. Обоснование методологических подходов к оценке влияния космической погоды на психоэмоциональное состояние добровольцев. Психосоматические и интегративные исследования 2016; 2: 0105.

8. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности ЧД. Спилбергера. Л.: ЛНИИ ФК 1976; 18.

9. Heim E. Coping und Adaptivitat: Gibt es Geeignetes oder Ungeeignetes Coping? Psychoter Psychosom Med. Psychol. 1988; (1): 8–17.

10. Алексеев А.А., Громова Л.А. Психогеометрия для менеджеров. Л. 1991; 168.

11. Краюшкина Н.А. Соотношение социально-психологической адаптации и копинг-стратегии у менеджеров. Вестник Московского государственного лингвистического университета. Образование и педагогические науки 2017; 3 (74).

REFERENCES

1. Kameneva E.G. Vlianie «Kosmicheskoy pogody» na psihofiziologicheskoe sostojanie zdorovyh ljudej bol'nyh IBS. Vestnik psihofiziologii 2016; (2): 37–44 (in Russian).

2. Grigor'ev A.I., Makosko A.A. Ob issledovanijah vlijaniya izmenenij pogody i klimata na zdorov'e cheloveka v programme Prezidiuma RAN: Fundamental'nye nauki – medicine. Zemlja i vseennaja 2009; 3: 20–26 (in Russian).

3. Grigor'ev P.E. Biotropnoe vozdejstvie kosmicheskoy pogody. M.: Kiev 2010; 104–126 (in Russian).

4. Oskolkova A.I., Parshina S.S., Kondrasbkin I.E., Polidanov M.A., Karsakov V.A., Afanas'eva T.N., Samsonov S.N. Geomagnitnaja vozmushhennost' i risk razvitija psichosomaticheskikh zaboolevanij u dobrovol'cev srednih shirot proekta «Geliomed-2» v kontekste ih trevozhnosti. Sovremennaja nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Serija: Estestvennye i tehicheskie nauki 2022; 11: 213–220 (in Russian).

5. Parshina S.S., Afanas'eva T.N., Samsonov S.N., Manykina V.I. i dr. Vlianie kosmicheskoy pogody na processy repoljarizacii miokarda dobrovol'cev v vysokih i srednih shirotah. Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Serija: Medicinskie nauki 2016; 4 (in Russian).

6. Biotropnoe vozdejstvie kosmicheskoy pogody (po materialam rossijsko-ukrainskogo monitoringa «Geliomed» 2003–2010). Pod red. M.V. Ragul'skoj. Moscow; Kiev; Saint-Petersburg: VVM 2010; 312 (in Russian).

7. Kodochigova A.I., Parshina S.S., Samsonov S.N., Afanas'eva T.N., Olenko E.S. Obos-

novanie metodologicheskikh podhodov k ocenke vlijanija kosmicheskoy pogody na psiho-jemocional'noe sostojanie dobrovol'cev. *Psihosomaticheskie i integrativnye issledovanija* 2016; 2: 0105 (in Russian).

8. *Hanin Ju.L.* Kratkoe rukovodstvo k primeneniju shkaly reaktivnoj i lichnostnoj trevozhnosti Ch.D. Spilbergera. L.: LNII FK 1976; 18 (in Russian).

9. *Heim E.* Coping und Adaptivitat: Gibt es Geeignetes oder Ungeeignetes Coping? *Psychoter Psychosom Med. Psychol.* 1988; (1): 8–17.

10. *Alekseev A.A., Gromova L.A.* Psihogeometrija dlja menedzherov. L. 1991; 168 (in Russian).

11. *Krajushkina N.A.* Sootnoshenie social'no-psihologicheskoy adaptacii i koping-strategii u menedzherov. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo lingvisticheskogo universiteta. Obrazovanie i pedagogicheskie nauki* 2017; 3 (74) (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 10.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Биотропные эффекты геомагнитной возмущенности в средних широтах: психологические аспекты проблемы / А.И. Осколкова, С.С. Паршина, Н.А. Каргина, М.А. Полиданов, И.Е. Кондрашкин, Т.Н. Афанасьева, Е.С. Оленко, К.О. Белоусова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 20–27. DOI: 10.17816/pmj40320-27

Please cite this article in English as: Oskolkova A.I., Parshina S.S., Kargina N.A., Polidanov M.A., Kondrashkin I.E., Afanasyeva T.N., Olenko E.S., Belousova K.O. Biotropic effects of geomagnetic disturbance in middle latitudes: psychological aspects of the problem. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 20-27. DOI: 10.17816/pmj40320-27

Научная статья

УДК 616.24.-002.01-022.369.-06: 616.12-089]-084: 616.311-083

DOI: 10.17816/pmj40328-35

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ИЗ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОДЛЕННОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, И ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАЦИИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ РАСТВОРОМ ХЛОРГЕКСИДИНА

Л.Г. Кудрявцева^{1}, В.И. Сергеевнин², О.Г. Пегушина¹, А.В. Красоткин¹, М.М. Воробьева¹*

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

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

FREQUENCY OF ISOLATION OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA PATHOGENS FROM THE RESPIRATORY TRACT OF CARDIAC SURGERY HOSPITAL PATIENTS WHO ARE UNDER EXTENDED ARTIFICIAL LUNG VENTILATION AND EFFICIENCY OF ORAL CAVITY SANITATION WITH CHLORHEXIDINE SOLUTION

L.G.Kudryavtseva^{1}, V.I. Sergevnin², O.G. Pegushina¹, A.V. Krasotkin¹, M.M. Vorobyova¹*

¹S.G. Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm,

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

Цель. Оценка частоты и степени бактериальной контаминации респираторного тракта пациентов кардиохирургического стационара, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и эффективности санации ротовой полости раствором хлоргексидина.

© Кудрявцева Л.Г., Сергеевнин В.И., Пегушина О.Г., Красоткин А.В., Воробьева М.М., 2023

тел. +7 342 239 87 83

e-mail: kudryavcevalg@mail.ru

[Кудрявцева Л.Г. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог; Сергеевнин В.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены; Пегушина О.Г. – врач-бактериолог; Красоткин А.В. – заведующий отделением, анестезиолог-реаниматолог; Воробьева М.М. – старшая медицинская сестра отделения анестезиологии и реанимации].

© Kudryavtseva L.G., Sergevnin V.I., Pegushina O.G., Krasotkin A.V., Vorobyova M.M., 2023

tel. +7 342 239 87 83

e-mail: kudryavcevalg@mail.ru

[Kudryavtseva L.G. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Head of the Epidemiological Department, epidemiologist; Sergevnin V.I. – MD, PhD, Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene; Pegushina O.G. – bacteriologist; Krasotkin A.V. – Head of the Department, anesthesiologist-resuscitator; Vorobyova M.M. – head nurse of the Department of Anesthesiology and Resuscitation].

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ микробиоты ротовой полости и трахеобронхиального тракта у прооперированных пациентов кардиохирургического стационара, находящихся на продленной (48–72 ч) ИВЛ. Дана микробиологическая оценка эффективности санации ротовой полости 0,1 % водным раствором хлоргексидина.

Результаты. У пациентов кардиохирургического стационара, находящихся на продленной ИВЛ, микробиота ротовой полости и трахеобронхиального дерева представлена грамположительными (*S. epidermidis*) и грамотрицательными (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) микроорганизмами, а также грибами рода *Candida*. Установлено, что показатели частоты и интенсивности выделения микроорганизмов из проб содержимого нижних отделов респираторного тракта сопоставимы с таковыми ротовой полости. Исключение составили *S. epidermidis*, количество которых в нижних дыхательных путях по сравнению с верхними более низкое. Отмечено статистически значимое снижение интенсивности микробной контаминации полости рта у пациентов, находящихся на ИВЛ, после процедуры санации с применением водного раствора хлоргексидина.

Выводы. Показатели частоты и интенсивности выделения условно-патогенных микроорганизмов (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, грибы рода *Candida*) из ротовой полости и нижних отделов респираторного тракта у пациентов кардиохирургического стационара, находящихся на продленной ИВЛ, не имеют статистически значимых различий. Исключение составляют *S. epidermidis*, количество которых в нижних дыхательных путях по сравнению с верхними более низкое. Установлена микробиологическая эффективность применения 0,1 % водного раствора хлоргексидина в процессе санации ротовой полости пациентов, находящихся на продленной ИВЛ.

Ключевые слова. Кардиохирургический стационар, продленная искусственная вентиляция легких, микробиота ротовой полости и трахеобронхиального дерева, санация ротовой полости раствором хлоргексидина

Objective. To assess the frequency and degree of bacterial contamination of the respiratory tract in patients of cardiac surgery hospital, who are on prolonged mechanical ventilation, and to evaluate the efficiency of sanitation of the oral cavity with a solution of chlorhexidine.

Materials and methods. A comparative analysis of the oral and tracheobronchial tract microbiota in operated patients of cardiac surgery hospital undergoing prolonged (48–72 hours) artificial lung ventilation (ALV) was carried out. Microbiological assessment of the effectiveness of the oral cavity sanitation with 0.1 % aqueous chlorhexidine solution is given.

Results. The oral and tracheobronchial microbiota of cardiac surgery patients undergoing prolonged ALV are represented by gram-positive (*S. epidermidis*) and gram-negative (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) microorganisms as well as *Candida* fungi. It was found out that the indices of the frequency and intensity of microbial isolation from the samples of the lower parts of the respiratory tract content were comparable with those of the oral cavity. The exception was *S. epidermidis*, the number of which in the lower airways compared to the upper ones was low. There was a statistically significant decrease in the intensity of microbial contamination of the oral cavity in patients on ALV after the sanitation procedure with an aqueous chlorhexidine solution.

Conclusions. Frequency and intensity indices of opportunistic microorganisms (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Candida fungi*) isolation from the oral cavity and lower respiratory tract in patients of cardiac surgical hospital under prolonged ALV have no statistically significant differences. The exception is *S. epidermidis*, whose numbers in the lower airways are low compared to the upper ones. The microbiological effectiveness of 0.1 % aqueous chlorhexidine solution in the process of sanitation of the oral cavity in patients on prolonged ALV has been established.

Keywords. Cardiac surgery hospital, prolonged artificial lung ventilation, oral and tracheobronchial microbiota, oral sanitation with chlorhexidine solution.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в 9–65 % случаев возникает внутрибольничная пневмония (ВП), связанная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [1; 2]. Предполагается, что искусственные дыхательные пути, созданные с помощью аппарата ИВЛ, снижают способность глотать. При этом бактерии попадают в нижние дыхательные пути преимущественно из ротовой полости через щель между стенкой трахеальной трубки и дыхательными путями [2; 3]. Вместе с тем параллельные бактериологические исследования содержимого полости рта и трахеобронхиального дерева проведены в основном у здоровых людей [4] и пациентов с хронической патологией легких [5; 6]. В то же время в доступной литературе нам не удалось найти работ, в которых подобные бактериологические исследования были бы осуществлены у одних и тех же пациентов в процессе продленной ИВЛ.

В профилактике ВП, связанной с ИВЛ, особое значение приобретает санация верхних дыхательных путей. В медицинских организациях Российской Федерации вышеуказанная процедура входит в перечень технологий медицинских услуг, регламентированных Национальным стандартом [7]. Стандарт рекомендует в процессе ИВЛ осуществлять санацию верхних дыхательных путей (нос и ротоглотка) путем механической очистки зубов. Между тем в литературе обсуждается вопрос о целесообразности включения в алгоритм санации рта использование антисептиков [8].

Цель исследования – оценка частоты и степени бактериальной контаминации респираторного тракта пациентов кардиохирургического стационара, находящихся на продленной ИВЛ, и эффективности санации ротовой полости раствором хлоргексидина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под наблюдением находились 24 взрослых пациентов отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара, находящихся на продленной ИВЛ. Отбор клинического материала (содержимое ротовой полости и нижних дыхательных путей) для бактериологического исследования проводили через 48–72 ч после начала интубации в соответствии с рекомендациями [9]. Отбор мазков из ротовой полости осуществляли с помощью стерильных зондов-тампонов, содержимого трахеобронхиального дерева – с применением бронхоскопа. После отбора проб проводили санацию ротоглотки пациентов в соответствии с утвержденной процедурой ухода за респираторным трактом [7]. Дополнительно специальными палочками по уходу за полостью рта, пропитанными 0,1 % водным раствором хлоргексидина, последовательно обрабатывали преддверье полости рта, зубы, спинку языка, корень языка и слизистую ротоглотки. После санации осуществляли повторный отбор проб содержимого рта для бактериологического исследования. Общее количество проб от 24 пациентов составило 72.

Бактериологические исследования были выполнены в клинко-диагностическом отделении кардиохирургического стационара. Концентрацию микроорганизмов в клиническом материале определяли полуколичественным методом [10]. Для этого материал засеивали на плотную питательную среду в чашке Петри, разграфленную на четыре равных сектора. После инкубации материала при 37 °С в течение 24 ч подсчитывали количество колоний микроорганизмов в каждом секторе и, пользуясь специальной таблицей, определяли показатели микробной обсемененности. В дальнейшем проводили идентификацию микроорганизмов на бакте-

риологическом анализаторе Phoenix M 50 (США). Для грамположительных микроорганизмов использовали панель PMIC/ID-600, для грамотрицательных – NMIC/ID-435.

При статистической обработке материалов определяли доверительные интервалы показателей (0,95 % ДИ) с помощью программы WinPepi, версия 11.65 (автор – профессор Joe Abramson, Израиль). Оценку статистической значимости различий отдельных видов бактерий в группах сравнения проводили с помощью критерия Фишера. Сравнение показателей интенсивности микробной контаминации осуществляли с расчетом средней арифметической количества микроорганизмов (M), стандартной ошибки (m) и непараметрического U -критерия Манна – Уитни. При значении $p < 0,05$ разницу показателей считали статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологических исследований содержимого респираторного тракта показали (табл. 1), что из ротовой полости 24 пациентов было изолировано 36 штаммов микроорганизмов, из нижних отделов дыхательных путей – 23 штамма. Микробиота полости рта и трахеобронхиального дерева у пациентов, находящихся на продленной ИВЛ, была представлена грамположительными (*Staphylococcus epidermidis*), грамотрицательными (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) микроорганизмами, а также грибами рода *Candida*. При этом частота выделения бактерий, обнаруженных в ротовой полости и в бронхах, не различалась ($p > 0,05$ во всех случаях).

Изучение степени микробной контаминации респираторного тракта позволило установить (табл. 2), что среднее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) отдельных видов бактерий, выделенных из нижних дыхательных путей пациентов, было ниже,

чем из ротовой полости. Однако статистически значимых различий между указанными показателями в большинстве случаев, очевидно вследствие небольшого количества исследований, обнаружить не удалось. Вместе с тем среднее количество *S. epidermidis* в содержимом нижних дыхательных путей по сравнению с верхними снизилось статистически значимо, а именно в 12,4 раза ($p = 0,05$).

Оценка эффективности санации ротовой полости с применением 0,1 % водного раствора хлоргексидина показала (табл. 3), что видовой состав микрофлоры рта после процедуры не изменился. Как до санации, так и после нее выделяли *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, грибы рода *Candida*. Не было выявлено статистически значимых различий и в частоте обнаружения возбудителей до и после санации ($p > 0,05$ во всех случаях).

Оценка степени контаминации ротовой полости до и после санации хлоргексидином выявила статистически значимое снижение среднего количества *A. baumannii* (в 5,8 раза) и грибов рода *Candida* (в 13,8 раза) ($p = 0,05$ и $0,02$ соответственно). Уменьшение степени контаминации проб другими микроорганизмами оказалось статистически незначимым (табл. 4).

Результаты проведенных исследований указывают, что по составу микробиота полости рта пациентов, находящихся на продленной ИВЛ, не отличается от микробиоты трахеобронхиального дерева. Показатели частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов и степени микробной контаминации содержимого нижних отделов респираторного тракта были сопоставимы с таковыми ротовой полости. Исключение составляют *S. epidermidis*, количество которых в нижних дыхательных путях по сравнению с верхними статистически значимо снизилось. Эти данные подтверждают факт аспирации микроорганизмов из верхних отделов

Таблица 1

Частота микробной контаминации ротовой полости и трахеобронхиального дерева пациентов, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких

Вид микроорганизмов	Содержимое ротовой полости, $n = 24$		Содержимое трахеобронхиального дерева, $n = 24$		Критерий Фишера
	кол-во выделенных штаммов	на 100 обследованных [95 % ДИ]	кол-во выделенных штаммов	на 100 обследованных [95 % ДИ]	
<i>S. epidermidis</i>	8	33,3 [15,6–55,3]	3	12,5 [2,6–32,3]	0,10
<i>K. pneumoniae</i>	7	29,2 [12,6–51,1]	6	25,0 [9,7–46,7]	0,76
<i>P. aeruginosa</i>	3	12,5 [2,7–32,4]	3	12,5 [2,7–32,4]	1,0
<i>A. baumannii</i>	8	33,3 [15,6–55,3]	7	29,2 [12,6–51,1]	0,77
<i>Candida</i>	10	41,7 [22,1–63,4]	4	16,7 [4,7–37,4]	0,11

Таблица 2

Интенсивность микробной контаминации содержимое ротовой полости и бронхов пациентов, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких

Виды микроорганизмов	Содержимое ротовой полости, $n = 24$	Содержимое трахеобронхиального дерева, $n = 24$	Значение p
	среднее КОЕ, $M \pm m$	среднее КОЕ, $M \pm m$	
<i>S. epidermidis</i>	104208,3 $\pm$ 48329,3	8375,0 $\pm$ 5284,1	0,05
<i>K. pneumoniae</i>	250416,7 $\pm$ 90240,2	166750,0 $\pm$ 77701,0	0,48
<i>P. aeruginosa</i>	45875,0 $\pm$ 41691,9	500,0 $\pm$ 417,0	0,28
<i>A. baumannii</i>	1 045833,3 $\pm$ 569069,3	1 004166,7 $\pm$ 570738,1	0,95
<i>Candida</i>	1541,7 $\pm$ 672,9	541,7 $\pm$ 416,9	0,21

Таблица 3

Частота микробной контаминации ротовой полости пациентов, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких, до и после санации хлоргексидином

Вид микроорганизмов	Содержимое ротовой полости до санации, $n = 24$		Содержимое ротовой полости после санации, $n = 24$		Критерий Фишера
	абс.	на 100 обследованных [95 % ДИ]	абс.	на 100 обследованных [95 % ДИ]	
<i>S. epidermidis</i>	8	33,3 [15,6–55,3]	7	29,2 [12,6–51,1]	0,77
<i>K. pneumoniae</i>	7	29,2 [12,6–51,1]	3	12,5 [2,7–32,4]	0,18
<i>P. aeruginosa</i>	3	12,5 [2,7–32,4]	3	12,5 [2,7–32,4]	1,0
<i>A. baumannii</i>	8	33,3 [15,6–55,3]	8	33,3 [15,6–55,3]	1,0
<i>Candida</i>	10	41,7 [22,1–63,4]	8	33,3 [15,6–55,3]	0,77

Таблица 4

Интенсивность микробной контаминации содержимого ротовой полости пациентов, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких, до и после санации хлоргексидином

Вид микроорганизмов	Содержимое ротовой полости до санации, $n = 24$	Содержимое ротовой полости после санации, $n = 24$	Значение p
	среднее КОЕ, $M \pm m$	среднее КОЕ, $M \pm m$	
<i>S. epidermidis</i>	104208,3 $\pm$ 56935,3	96291,7 $\pm$ 57224,0	0,92
<i>K. pneumoniae</i>	209166,7 $\pm$ 84593,9	87500,0 $\pm$ 57518,9	0,24
<i>P. aeruginosa</i>	45875,0 $\pm$ 41691,9	8750,0 $\pm$ 5751,9	0,38
<i>A. baumannii</i>	1045833,3 $\pm$ 460690	179208,3 $\pm$ 63840	0,05
<i>Candida</i>	21333,3 $\pm$ 8424,8	1541,7 $\pm$ 672,9	0,02

респираторного тракта в нижние во время процедуры ИВЛ. При этом местом максимальной преаспирационной концентрации микроорганизмов у интубированного больного может быть подсвязочное пространство между наружной стенкой эндотрахеальной (интубационной) трубки спереди, скелетом трахеи сзади, голосовой щелью сверху и манжеткой эндотрахеальной трубки трахеи снизу [11]. В связи с этим поиск эффективных приемов санации этого пространства в процессе ИВЛ представляется актуальным.

У кардиохирургических больных после проведения процедуры санации с применением 0,1 % водного раствора хлоргексидина отмечено статистически значимое снижение количества *A. baumannii* и грибов рода *Candida*, что свидетельствует о микробиологической эффективности применения данного антисептика в процессе ухода за полостью рта и целесообразности включения этой процедуры в алгоритм санации респираторного тракта пациентов, находящихся на продленной ИВЛ.

Выводы

1. Показатели частоты и интенсивности выделения условно-патогенных микроорганизмов (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, грибы рода *Candida*) из рото-

вой полости и нижних отделов респираторного тракта у пациентов кардиохирургического стационара, находящихся на продленной ИВЛ, не имеют статистически значимых различий. Исключение составили *S. epidermidis*, количество которых в нижних дыхательных путях по сравнению с верхними более низкое.

2. Установлена микробиологическая эффективность применения 0,1 % водного раствора хлоргексидина в процессе санации ротовой полости пациентов, находящихся на продленной ИВЛ.

Библиографический список

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. академика РАН Б.Р. Гельфанда. М. 2016; 176.
2. Ding C., Zhang Y., Yang Z. et al. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2017; 17 (1): 468. DOI: 10.1186/s12879-017-2566-2567.
3. Chan EY. Oral decontamination for ventilator-associated pneumonia prevention. Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses. 2009; 22 (1): 3–4.
4. Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C. et al. Enrichment of lung microbiome with su-

praglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013; 1: 19. DOI: 10.1186/2049-2618-1-19.

5. *Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al.* Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (8): 957–63. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.

6. *Goldman D.L., Chen Z., Shankar V.* Lower airway microbiota and mycobacteria in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (2): 808–811. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.018.

7. ГОСТ Р 52623.3-2015. Технологии выполнения простых медицинских услуг. Манипуляции сестринского ухода. М. 2015.

8. *Игнатенко О.В., Быков А.О., Тюрин И.Н. и др.* Оценка эффективности протокола профилактики развития нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018; 3: 39–45. DOI: 0.21320/1818-474X-2018-3-39-45.

9. МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 23.12.2005. М. 2005.

10. *Добрынин В.М., Каргальцева Н.М., Добрынина И.А.* Микробиологическая диагностика гнойно-септических инфекций. Рекомендации для врачей Санкт-Петербурга СПб. 1996.

11. *Mahul P., Auboyer C., Jospe R. et al.* Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical-subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med*. 1992; 18: 20–25. DOI: 10.1007/BF01706421

REFERENCES

1. Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations. 2-e izdanie,

pererabotannoe i dopolnennoe. Pod redaktsiey akademika RAN B.R. Gelfanda. Moscow 2016; 176 (in Russian).

2. *Ding C., Zhang Y., Yang Z. et al.* Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis*. 2017; 17 (1): 468. DOI: 10.1186/s12879-017-2566-2567.

3. *Chan E.Y.* Oral decontamination for ventilator-associated pneumonia prevention. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses*. 2009; 22 (1): 3–4.

4. *Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C. et al.* Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome* 2013; 1: 19. DOI: 10.1186/2049-2618-1-19.

5. *Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al.* Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (8): 957–63. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.

6. *Goldman D.L., Chen Z., Shankar V.* Lower airway microbiota and mycobacteria in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (2): 808–811. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.018.

7. GOST P 52623.3-2015. Technologies for performing simple medical services. Nursing manipulations. Moscow 2015 (in Russian).

8. *Ignatenko O.V., Bykov A.O., Tyurin I.N., Gelfand E.B., Protsenko D.N.* The efficacy of VAP prophylaxis bundle. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova* 2018; 3: 39–45. DOI: 0.21320/1818-474X-2018-3-39-45 (in Russian).

9. МУ 4.2.2039-05. Technique for collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories. Utw. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF ot 23.12.2005. Moscow 2005 (in Russian).

10. *Dobrynin V.M., Kargal'tseva N.M., Dobrynina I.A.* Microbiological diagnosis of puru-

lent-septic infections. Rekomendatsii dlya vrachei Sankt-Peterburg. Saint-Petersburg 1996 (in Russian).

11. Mahul P., Auboyer C., Jospe R. et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 20–25. DOI: 10.1007/BF01706421.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 12.10.2022

Одобрена: 17.01.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Частота выделения возбудителей внутрибольничной пневмонии из респираторного тракта пациентов кардиохирургического стационара, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких, и эффективность санации ротовой полости раствором хлоргексидина / Л.Г. Кудрявцева, В.И. Сергеевнин, О.Г. Пегушина, А.В. Красоткин, М.М. Воробьева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 28–35. DOI: 10.17816/pmj40328-35

Please cite this article in English as: Kudryavtseva L.G., Sergevnin V.I., Pegushina O.G., Krasotkin A.V., Vorobyova M.M. Frequency of isolation of nosocomial pneumonia pathogens from the respiratory tract of cardiac surgery hospital patients who are under extended artificial lung ventilation and efficiency of oral cavity sanitation with chlorhexidine solution. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 28-35. DOI: 10.17816/pmj40328-35

Научная статья

УДК 618.521: 18

DOI: 10.17816/pmj40336-43

«КРИТИЧЕСКИЕ» ЗНАЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭСТЕТИКИ ПРОФИЛЯ ЛИЦА

М.А. Данилова, П.В. Ишмурзин, А.М. Конькова*

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

“CRITICAL” VALUES OF PARAMETERS OF FACIAL PROFILE ESTHETICS

M.A. Danilova, P.V. Ishmurzin, A.M. Konkova*

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

Цель. Экспертная оценка эстетики профиля лица при трансформации угловых параметров за пределы нормальных значений.

Материалы и методы. Проведен экспертный анализ с участием 22 независимых врачей-ортодонтот (11 мужчин, средний возраст $36,8 \pm 1,2$ г.; 11 женщин, средний возраст $35,3 \pm 2,2$ г.) по графическим схемам мужского и женского профилей лица с измененными угловыми параметрами.

Результаты. Определено, что изменение угловых параметров профиля лица за границы референтных интервалов негативно влияло на оценку привлекательности профиля. Анализ кривых распределения экспертных оценок выявил значения, при которых профиль лица воспринимается как непривлекательный: угол профиля у мужчин $> 164^\circ$ и $< 182^\circ$, $< 160^\circ$ и $> 178^\circ$ у женщин; угол выпуклости лица у мужчин $> 16^\circ$ и $< 2^\circ$, у женщин $> 14^\circ$ и $< 2^\circ$; носогубный угол у мужчин $> 120^\circ$ и $< 70^\circ$, у женщин $> 115^\circ$ и $< 70^\circ$; подбородочно-губной угол у мужчин $> 150^\circ$ и $< 90^\circ$, у женщин $> 150^\circ$ и $< 95^\circ$; угол выпуклости губ у мужчин $> 150^\circ$ и $< 85^\circ$, у женщин $> 150^\circ$ и $< 105^\circ$; носолицевой угол у обоих полов $> 45^\circ$ и $< 20^\circ$. Также существуют «критические» значения показателей, по достижению которых дальнейшее изменение параметра не приводит к изменению экспертной оценки «крайне непривлекательный» профиль.

Выводы. При оценке эстетики профиля лица необходимо ориентироваться на степень отклонения параметров от средних значений с учетом полового диморфизма. Наличие параметра с «критическим» значением крайне негативно отражается на эстетике профиля, который характеризуется как «крайне непривлекательный» вне зависимости от значений других показателей.

Ключевые слова. Эстетика лица, профиль лица, угловой показатель, экспертная оценка.

© Данилова М.А., Ишмурзин П.В., Конькова А.М., 2023

тел. +7 342 233 27 44

e-mail: ishmurzin_pav@mail.ru

[Данилова М.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии и ортодонтии; Ишмурзин П.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии и ортодонтии; Конькова А.М. – врач-ортодонт].

© Danilova M.A., Ishmurzin P.V., Konkova A.M., 2023

tel. +7 342 233 27 44

e-mail: ishmurzin_pav@mail.ru

[Danilova M.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics; Ishmurzin P.V. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics; Konkova A.M. – orthodontist].

Objective. To carry out the expert assessment of the facial profile esthetics with transformation of angular parameters beyond the normal values.

Materials and methods. The expert analysis enclosed 22 independent orthodontists (11 men, mean age 36.8 ± 1.2 years; 11 women, mean age 35.3 ± 2.2 years) using graphic schemes of male and female facial profiles with changed angular parameters.

Results. It was established that the changed angular parameters of the facial profile beyond the borders of the referent intervals negatively influence the assessment of attractiveness of the profile. The analysis of expert evaluation curves detected the values, with which the facial profile is perceived as unattractive: the profile angle in men $> 164^\circ$ and $< 182^\circ$, in women $< 160^\circ$ and $> 178^\circ$; the convexity angle of the face in men $> 16^\circ$ and $< 2^\circ$, in women $> 14^\circ$ and $< 2^\circ$; the nasolabial angle in men $> 120^\circ$ and $< 70^\circ$, in women $> 115^\circ$ and $< 70^\circ$; the mentolabial angle in men $> 150^\circ$ and $< 90^\circ$, in women $> 150^\circ$ and $< 95^\circ$; the convexity angle of the lips in men $> 150^\circ$ and $< 85^\circ$, in women $> 150^\circ$ and $< 105^\circ$; the nasofacial angle for both sexes $> 45^\circ$ and $< 20^\circ$. There exist also "critical" values of parameters, on reaching which the further change in the latter does not lead to the change in expert evaluation of "extremely unattractive" profile.

Conclusions. When evaluating the facial profile esthetics, it is necessary to orientate oneself to the degree of deviation of parameters from the mean values taking into account the gender dimorphism. The presence of parameter with "critical" value has an extremely negative effect on the profile esthetics, which is characterized as "extremely unattractive" irrespective of the values of other parameters.

Keywords. Facial esthetics, facial profile, angular parameter, expert evaluation.

ВВЕДЕНИЕ

Архитектоника мягких тканей лица обусловлена особенностями расположения/размеров костей лицевого скелета. Модель роста мягких тканей лица и костного каркаса лицевого черепа закладывается во временном прикусе и реализуется в неизменном виде при в случае отсутствия влияния значимых внешних факторов вплоть до окончания активного периода роста [1; 2].

Скелетные формы зубочелюстно-лицевых аномалий отражаются на эстетике лица. В зависимости от степени выраженности могут иметь ярко выраженные лицевые симптомы или компенсироваться мягкими тканями лица. «Мягкотканый камуфляж» наиболее полноценен в раннем детском возрасте. По мере роста лицевого скелета, а затем вследствие возрастных изменений лицевые симптомы аномалий положения и размеров челюстей становятся более выраженными [3–5].

Объективная оценка эстетики лица заключается в определении соответствия метрических параметров лица физиологическим нормам. Анализируемые показатели чаще всего описываются средним значением и стандартным отклонением. Значение параметра за пределами границ референтного интервала считается ненормальным и оценивается количеством стандартных отклонений от среднего [6–8].

Необходимо отметить тот факт, что широкий доступ к информации в сети Интернет, диктат массмедиа и социальных сетей привели к пересмотру классических канонов эстетики лица. Зачастую общепринятые «табличные» значения показателей эстетики не являются приемлемыми со стороны пациентов, и, наоборот, значения показателей, выходящие за границы норм, – ожидаемым результатом комплексного лечения зубочелюстно-лицевых аномалий [1; 7–9]. В связи с этим экспертиза показателей, характеризующих эстетичность лицевой композиции, является обоснованной.

Таблица 1

Нормальные значения угловых параметров профиля лица*

Показатель	Значение
<i>gl-sn-pg</i>	$170 \pm 5^\circ$
<i>Anb</i>	$8 \pm 1^\circ$
<i>Ls-sn-cm</i>	$105 \pm 5^\circ$
<i>Li-ils-cl</i>	$135 \pm 5^\circ$
<i>sn-Ls/sm-Li</i>	$125 \pm 10^\circ$
<i>gl-pg/n-pr</i>	$35 \pm 2^\circ$

Примечание: * – указаны величины $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

Цель исследования – экспертная оценка эстетики профиля лица при трансформации угловых параметров за пределы нормальных значений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве экспертов были приглашены 22 независимых врача-ортодонта (11 мужчин, средний возраст $36,8 \pm 1,2$ г.; 11 женщин, средний возраст $35,3 \pm 2,2$ г.). Работа с каждым из экспертов велась индивидуально, коллективные решения были исключены.

Балльная оценка эстетики профиля лица экспертами осуществлялась с применением метода векторов предпочтений с вариантами

ответов от «1» – «крайне непривлекательный профиль» до «5» – «крайне привлекательный профиль», экспертам было разрешено использовать при оценке дробные числа (до одной цифры после запятой). Графическое сопровождение экспертизы представляло собой расположенные в случайном порядке схемы профиля лица с измененными изучаемыми параметрами. Один блок содержал схемы мужских профилей, другой – женских. Изменяемые углы, их нормальные значения представлены на рис. 1 и в табл. 1.

Интервалы изменений для каждого показателя рассчитаны с учетом одного стандартного отклонения, кроме параметров *anb* (4σ), *Li-ils-cl* (2σ) и *gl-pg/n-pr* (2σ). Таким образом, вариации параметров были следующие:

- угол профиля лица (*gl-sn-pg*) с шагом 2° в интервалах [144; 166] и [176; 200];
- угол выпуклости лица (*anb*) с шагом 2° в интервалах [-12; 6] и [12; 24];
- носогубный угол (*Ls-sn-cm*) с шагом 5° в интервалах [60; 100] и [110; 140];
- подбородочно-губной угол (*Li-ils-cl*) с шагом 5° в интервалах [60; 125] и [145; 180];
- угол выпуклости губ (*sn-Ls/sm-Li*) с шагом 5° в интервалах [50; 115] и [135; 180];
- носолицевой угол (*gl-pg/n-pr*) с шагом 5° при постоянной длине спинки носа в интервалах [10; 30] и [40; 70].

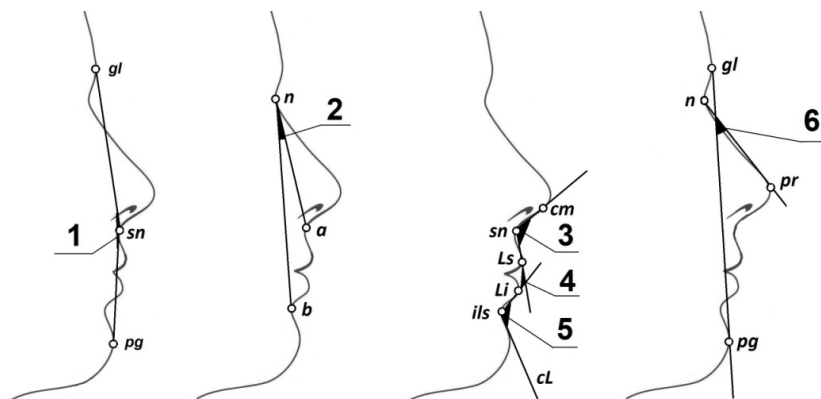


Рис. 1. Показатели профиля лица, изменяемые при экспертном анализе: 1 – угол профиля лица; 2 – угол выпуклости лица; 3 – носогубный угол; 4 – угол выступления губ; 5 – подбородочно-губной угол; 6 – носолицевой угол

В каждой схеме профиля изменению подвергался только один угловой параметр, остальные имели «нулевые» значения, признанные группой экспертов как наиболее часто встречающиеся и эстетически приемлемые. Для мужского типа профиля «нулевые» значения составили: $gl-sn-pg = 168^\circ$, $anb = 10^\circ$, $Ls-sn-cm = 105^\circ$, $Li-ils-cl = 130^\circ$, $gl-pg/n-pr = 35^\circ$, $sn-Ls/sm-Li = 125^\circ$; для женского – $gl-sn-pg = 168^\circ$, $anb = 10^\circ$, $Ls-sn-cm = 110^\circ$, $Li-ils-cl = 135^\circ$, $gl-pg/n-pr = 35^\circ$, $sn-Ls/sm-Li = 135^\circ$.

Вариация схемы профиля считалась эстетичной и социально привлекательной при медиане более 3,0 балла предлагаемой шкалы, менее 2,5 балла – как эстетически неудовлетворительной (непривлекательной).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы *Statistica 12.0*. Данные экспертных оценок представлены в виде медианы, средней величины и ошибки средней (Me ; $M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Два эксперта на этапе калибровки были исключены из процедуры оценивания, поскольку их оценка более чем в половине случаев отличалась от мнения большинства на 25 % и более. Уровень расхождений мнений оставшихся экспертов составил 8,5 %.

Изменение угловых параметров профиля лица за границы референтных интервалов ожидаемо негативно влияло на оценку привлекательности профиля. Графики распределения экспертных оценок имели нелинейный вид (рис. 2). Анализ кривых позволил с учетом полового диморфизма выявить значения угловых параметров, при которых профиль лица воспринимается как непривлекательный (значение медиан, равное 2,5 балла и менее):

- для угла профиля у мужчин значения меньше 164° и больше 182° ; меньше 160° и больше 178° у женщин;

- для угла выпуклости лица у мужчин такими являлись показатели больше 16° и

меньше 2° , для женщин – больше 14° и меньше 2° ;

- для носогубного угла у мужчин определены параметры больше 120° и менее 70° , для женщин – больше 115° и меньше 70° ;

- для подбородочно-губного угла значения у мужчин больше 150° и меньше 90° , для женщин – больше 150° и меньше 95° ;

- угол выпуклости губ оценен экспертами как непривлекательный при значениях больше 150° и меньше 85° у мужчин, больше 150° и меньше 105° у женщин;

- для носолищевого угла у обоих полов непривлекательными считались значения больше 45° и меньше 20° .

Необходимо отметить тот факт, что изменение параметра в направлении уплощения архитектоники лица (увеличение профильного угла, носогубного и подбородочно-губного углов, угла выступания губ, либо уменьшение угла выпуклости лица и носолищевого угла) за более короткий интервал значений «переводит» эстетику профиля лица в «зону непривлекательности». Это объясняется тем, что уплощенные профили с нерезко выраженной архитектурой труднее идентифицируются и воспринимаются как эстетически неполноценные [10].

Также обращает на себя внимание еще одна закономерность кривых распределения экспертных оценок – существуют два значения для каждого углового показателя (максимум и минимум), по достижению которых дальнейшее изменение параметра не сопровождается изменением экспертной оценки «крайне непривлекательный» профиль. Такие значения названы «критическими» и описываются следующим образом (табл. 2):

- нижняя граница – достижение этого значения показателя и дальнейшее его уменьшение характеризует профиль лица как «крайне непривлекательный» (медиана экспертной оценки менее 2,0 балла);

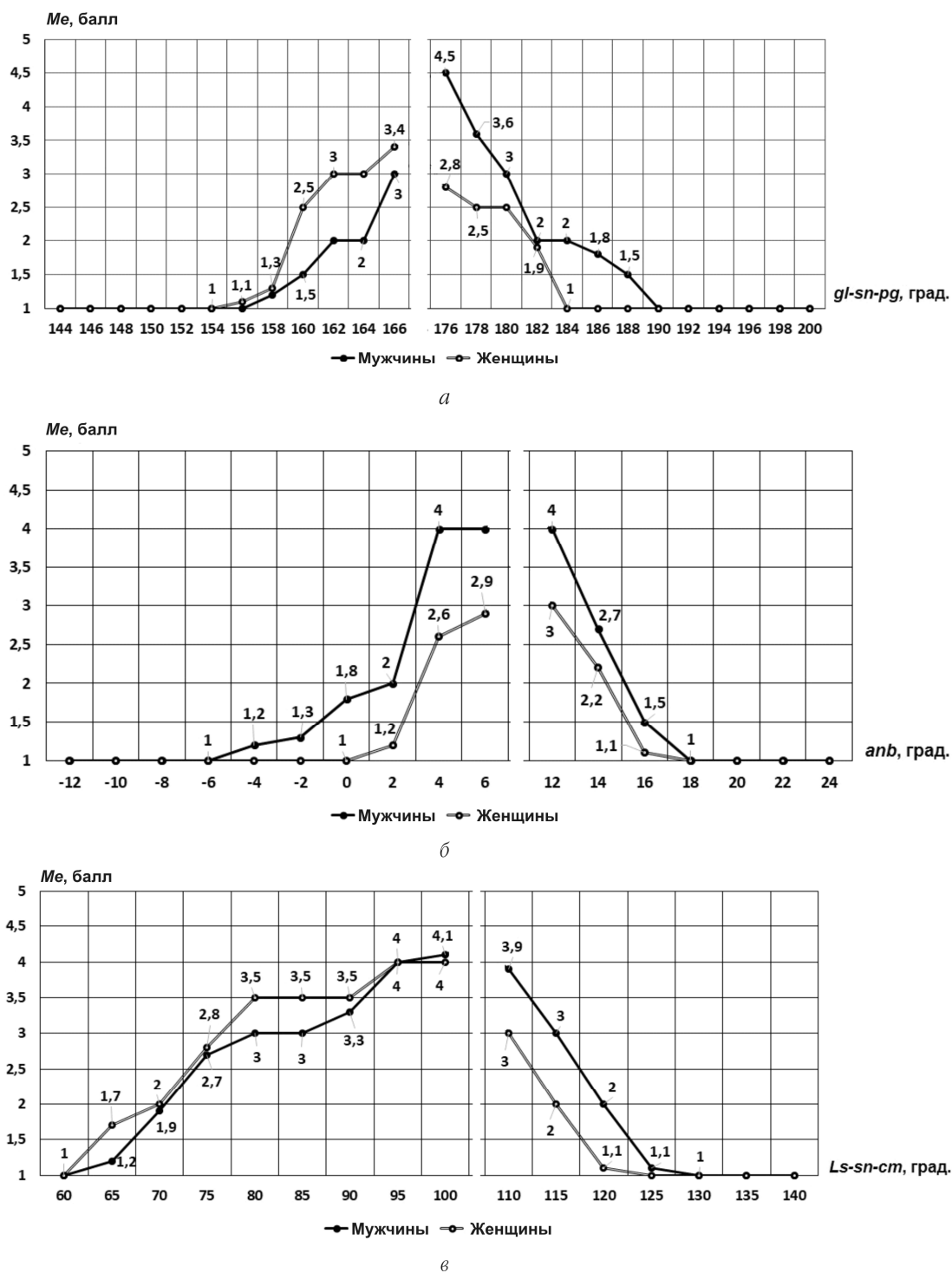
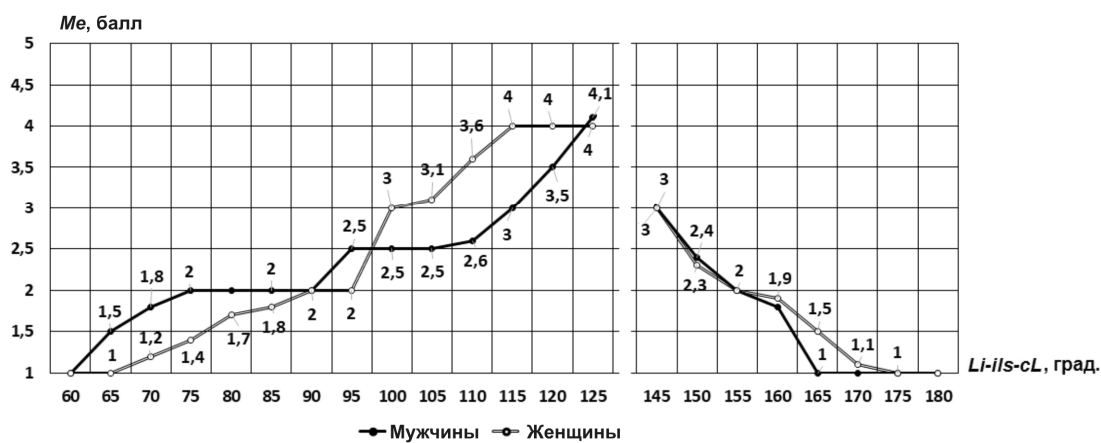
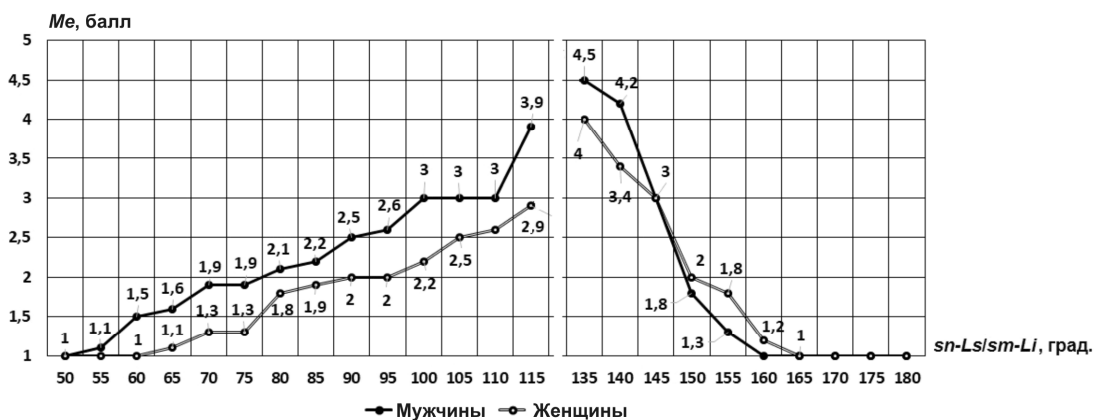


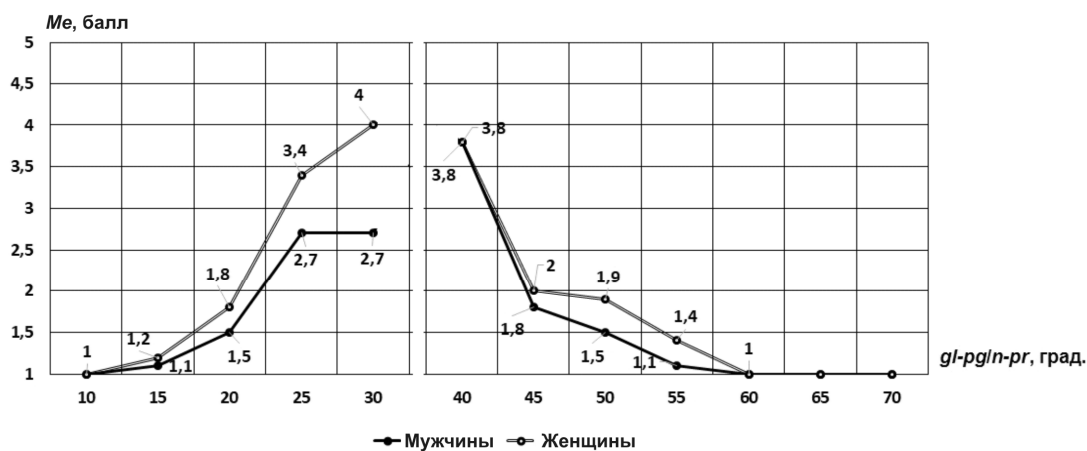
Рис. 2. Распределение медиан экспертных оценок вариаций углов: а – профильного; б – выпуклости лица; в – носогубного; г – подбородочно-губного; д – выпуклости губ; е – носолищевого



2



0



e

Рис. 2. Окончание

Таблица 2

«Критические» значения угловых показателей профиля лица ($Me; M \pm t$, балл)

Показатель	Мужской тип профиля		Женский тип профиля	
	минимальные значения	максимальные значения	минимальные значения	максимальные значения
<i>gl-sn-pg</i>	160° (1,5; 1,57 $\pm$ 0,14)	186° (1,8; 1,71 $\pm$ 0,14)	158° (1,3; 1,67 $\pm$ 0,17)	182° (1,9; 1,73 $\pm$ 0,14)
<i>Anb</i>	0° (1,8; 1,91 $\pm$ 0,19)	16° (1,5; 1,55 $\pm$ 0,14)	2° (1,2; 1,53 $\pm$ 0,15)	16° (1,11; 1,48 $\pm$ 0,14)
<i>cm-sn-Ls</i>	70° (1,9; 1,95 $\pm$ 0,16)	125° (1,1; 1,61 $\pm$ 0,16)	65° (1,7; 1,57 $\pm$ 0,11)	120° (1,1; 1,67 $\pm$ 0,17)
<i>Li-ils-cl</i>	65° (1,75; 1,64 $\pm$ 0,12)	160° (1,8; 1,76 $\pm$ 0,17)	85° (1,8; 1,66 $\pm$ 0,14)	160° (1,9; 2,02 $\pm$ 0,18)
<i>sn-Ls/sm-Li</i>	75° (1,9; 2,09 $\pm$ 0,10)	150° (1,8; 1,84 $\pm$ 0,14)	85° (1,9; 1,78 $\pm$ 0,12)	155° (1,8; 1,91 $\pm$ 0,12)
<i>gl-pg/n-pr</i>	20° (1,5; 2,04 $\pm$ 0,22)	45° (1,8; 1,85 $\pm$ 0,17)	20° (1,8; 2,10 $\pm$ 0,21)	50° (1,9; 2,07 $\pm$ 0,21)

– верхняя граница – достижение этого значения и дальнейшее его увеличение характеризует профиль лица как «крайне непривлекательный» (медиана экспертной оценки менее 2,0 балла).

Выводы

Таким образом, можно заключить следующее:

- трансформация угловых параметров профиля лица за границы референтных интервалов негативно сказывается на эстетике лица, а распределение оценок экспертов демонстрирует нелинейную зависимость;
- изменения, ведущие к уплощению архитектуры лица, в большей степени оказывают отрицательное влияние на эстетику;
- существуют «критические» значения показателя, по достижению которых дальнейшее изменение параметра не приводит к изменению экспертной оценки «крайне непривлекательный» профиль.

Библиографический список

1. Фадеев Р.А., Ланина А.Н., Робакидзе Н.С., Ли П.В. Эстетика. Оклюзия. Функция. Идеи XXII съезда ортодонтотв России – в жизнь. Ортодонтия 2022; 4 (100): 40–47.

2. Данилова М.А., Ишмурзин П.В., Мегрбян О.А., Конькова А.М. Модели роста зубочелюстно-лицевого комплекса у лиц с ретро- и микрогнатией нижней челюсти. Клиническая стоматология 2022; 25 (1): 74–80.

3. Пальма Л.В., Маркова М.В., Персин Л.С. Выбор оптимального времени лечения пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов на основании оценки стадий созревания позвонков шейного отдела. Ортодонтия 2011; 4 (56): 22–30.

4. Данилова М.А., Ишмурзин П.В., Захаров С.В. Применение геометрических моделей верхней и нижней челюстей, височно-нижнечелюстного сустава для описания изменений челюстного комплекса в норме и при дистальной окклюзии. Ортодонтия 2012; 1 (57): 15–19.

5. Ишмурзин П.В. Изменение эстетических параметров лица у пациентов с трансверзальными аномалиями окклюзии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2005; 19.

6. Мерзвинская Е.И., Слабковская А.Б., Дробышева Н.С., Васильев А.Ю., Персин Л.С., Дробышев А.Ю., Петровская В.В., Куракин К.А. Гендерные особенности гармоничных лиц. Ортодонтия 2012; 2 (58): 10–18.

7. Фадеев Р.А., Исправникова А.Н. Результаты экспертной оценки нарушений эс-

тетики лица при различных формах зубочелюстных аномалий. Институт стоматологии 2009; 4 (45): 21–25.

8. Коваленко А.В., Слабковская А.Б., Дробышева Н.С., Персин Л.С. Индекс лицевых изменений и его взаимосвязь с психологическим статусом пациентов с гнатическими аномалиями окклюзии. Ортодонтия 2010; 4 (52): 31–35.

9. Конькова А.М., Данилова М.А., Ишмурзин П.В. Возможности коррекции контура губ у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов. Dental forum 2018; 4: 29.

10. Ишмурзин П.В., Конькова А.М. Оценка эстетики назолабиального комплекса у лиц молодого возраста. Проблемы стоматологии 2018; 1 (14): 106–109.

REFERENCES

1. Fadeev R.A., Lanina A.N., Robakidze N.S., Li P.V. Aesthetics. Occlusion. Function. The ideas of the XXII orthodontic congress of Russia come to life. *Ortodontiya* 2022; 4 (100): 40–47 (in Russian).

2. Danilova M.A., Ishmurzin P.V., Megryan O.A., Kon'kova A.M. Dentomaxillofacial growth patterns in persons with mandibular micrognathia and tetrognathism. *Klinicheskaya stomatologiya* 2022; 25 (1): 74–80 (in Russian).

3. Pol'ma L.V., Markova M.V., Persin L.S. Determining the optimal time for patients with distal occlusion by use of cervical vertebral maturation method. *Ortodontiya* 2011; 4 (56): 22–30 (in Russian).

4. Danilova M.A., Ishmurzin P.V., Zakharov S.V. Use of maxilla, mandible and temporomandibular joint geometrical models of maxillary complex description in norm and at

distal occlusion. *Ortodontiya* 2012; 1 (57): 15–19 (in Russian).

5. Ishmurzin P.V. Changes of the aesthetic parameters of the face in patients with transversal occlusion anomalies: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm' 2005; 19 (in Russian).

6. Merzhvinskaya E.I., Slabkovskaya A.B., Drobysheva N.S., Vasil'ev A.Yu., Persin L.S., Drobyshev A.Yu., Petrovskaya V.V., Kurakin K.A. Gender features of harmonious faces. *Ortodontiya* 2012; 2 (58): 10–18 (in Russian).

7. Fadeev R.A., Ispravnikova A.N. The results of expert assessment of violations of aesthetics persons with various forms dentooral facial disorders. *Institut stomatologii* 2009; 4 (45): 21–25 (in Russian).

8. Kovalenko A.V., Slabkovskaya A.B., Drobysheva N.S., Persin L.S. Facial aesthetic index and its correlation with psychological status in patients with skeletal malocclusions. *Ortodontiya* 2010; 4 (52): 31–35 (in Russian).

9. Kon'kova A.M., Danilova M.A., Ishmurzin P.V. The possibilities of lip contour correction in patients with distal occlusion. *Dental forum* 2018; 4: 29 (in Russian).

10. Ishmurzin P.V., Kon'kova A.M. Nasolabial complex profile aesthetics evaluation in youthful patients. *Problemy stomatologii* 2018; 1 (14): 106–109 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 25.03.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Данилова, М.А. «Критические» значения параметров эстетики профиля лица / М.А. Данилова, П.В. Ишмурзин, А.М. Конькова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 36–43. DOI: 10.17816/pmj40336-43

Please cite this article in English as: Danilova M.A., Ishmurzin P.V., Konkova A.M. "Critical" values of parameters of facial profile esthetics. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 36–43. DOI: 10.17816/pmj40336-43

Научная статья

УДК 616.233/.24-007.17-053.32-039.4 (470.53)

DOI: 10.17816/pmj40344-50

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В ПЕРМСКОМ КРАЕ ПО ДАННЫМ ОТДЕЛЕНИЯ КАТАМНЕЗА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

О.Б. Бахметьева^{1,2*}, М.А. Пермякова¹, С.Л. Окунев², М.А. Мамунц²

¹Перинатальный центр Пермской краевой клинической больницы,

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

PREVALENCE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN INFANTS WITH VERY LOW BODY WEIGHT AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT IN PERM KRAI ACCORDING TO THE DATA OF CATAMNESIS DEPARTMENT OF PERINATAL CENTER

O.B. Bakhmetieva^{1,2*}, M.A. Permyakova¹, S.L. Okunev², M.A. Mamunts²

¹Perinatal Center, Perm Regional Clinical Hospital,

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

Цель. Проанализировать распространенность бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей, рожденных в г. Перми и Пермском крае. Установить динамику распространенности за последние три года. Анализировали общую распространенность БЛД среди детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) с 2019 по 2021 г.

Материалы и методы. Обследован 271 пациент в возрасте 0–3 лет с оценкой клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных, рентгенологических данных в соответствии с диагностическими стандартами и протоколами.

© Бахметьева О.Б., Пермякова М.А., Окунев С.Л., Мамунц М.А., 2023

тел. +7 342 239 85 43

e-mail: oks_rean@mail.ru

[Бахметьева О.Б. (*контактное лицо) – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, анестезиолог-реаниматолог; Пермякова М.А. – заведующая отделением катамнеза; Окунев С.Л. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лечебного факультета; Мамунц М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии].

© Bakhmetieva O.B., Permyakova M.A., Okunev S.L., Mamunts M.A., 2023

tel. +7 342 239 85 43

e-mail: oks_rean@mail.ru

[Bakhmetieva O.B. (*contact person) – postgraduate student of the Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics, anesthesiologist- resuscitator; Permyakova M.A. – Head of the Department of Catamnesis; Okunev S.L. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Mamunts M.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics].

Результаты. Проведенный анализ выявил уменьшение количества детей с диагнозом БЛД в группе недоношенных, несмотря на то, что количество преждевременных родов в Пермском крае находится на одном уровне.

Выводы. В Пермском крае в течение последних трех лет имеется тенденция к снижению частоты формирования БЛД у детей с ОНМТ, а также снижение доли тяжелых форм БЛД среди недоношенных пациентов.

Ключевые слова. Пермский край, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия.

Objective. To analyze the prevalence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in the city of Perm and Perm Krai, to state the prevalence dynamics for 3 years and BPD prevalence among infants with very low body weight (VLBW) and extremely low body weight (ELBW) from 2021 to 2021.

Materials and methods. Examination of 271 patients aged 0 to 3 years and assessment of clinico-anamnestic, laboratory, instrumental, X-ray data according to diagnostic standards and protocols was carried out.

Results. The number of infants diagnosed BPD in the group of preterm newborns was detected to decrease despite the fact that the quantity of preterm labors in Perm Krai is at the same level.

Conclusions. In Perm Krai, for the recent 3 years there is a tendency to reduction in the frequency of BPD formation in infants with VLBW as well as decrease in the share of severe BPD forms among premature infants.

Keywords. Perm Krai, premature infants, bronchopulmonary dysplasia.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет повсеместную проблему в связи со стабильным уровнем преждевременных родов [1; 2]. Около 15 млн из 140–150 млн новорожденных (примерно 10 %) рождаются недоношенными.

В Российской Федерации распространенность преждевременных родов (ПР) остается стабильной на протяжении последних 10 лет и составляет 6 % [2].

В Пермском крае в течение последних пяти лет количество преждевременных родов находится на уровне 6 %.

БЛД – самое частое хроническое обструктивное заболевание легких, обусловленное незрелостью легочных структур, у детей раннего возраста [3; 4].

БЛД – гетерогенное хроническое диффузное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных, и опасное развитием осложнений, характеризуется регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при пожизненной персистенции морфо-

логических изменений легочной ткани и нарушений функции внешнего дыхания. Патология диагностируется на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ). Уровень заболеваемости БЛД обратно пропорционален гестационному возрасту (ГВ) и массе тела при рождении. В настоящее время БЛД редко встречается у недоношенных новорожденных с ГВ старше 30 недель и массой тела при рождении более 1200 грамм. В современных условиях средний ГВ большинства детей, у которых развивается БЛД, составляет 28 недель. БЛД формируется у 35–80 % детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и у 7–30 % – с очень низкой массой тела (ОНМТ) [5].

Частота БЛД в последние годы не уменьшается, несмотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных, и составляет, в зависимости от гестационного возраста, 7–80 % у новорожденных, по-прежнему представляя серьезную проблему в неонатологической и педиатрической практике [6; 7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование проведено на основании анализа карт учета. Было проведено ретроспективное когортное одномоментное исследование.

Критерии включения в исследование: амбулаторное лечение в отделении катамнеза Пермского краевого перинатального центра (ПКПЦ).

Диагноз БЛД у детей с массой тела при рождении менее 1000 г (экстремально низкая масса тела – ЭНМТ) и менее 1500 г (очень низкая масса тела – ОНМТ), физическое развитие которых соответствовало ГВ.

Критерии исключения: диагноз БЛД у детей с ЭНМТ и ОНМТ, физическое развитие которых не соответствовало ГВ.

Отделение катамнеза, входящее в состав Перинатального центра [7] оказывает медицинскую помощь детям г. Перми и Пермского края.

Основными направлениями работы отделения катамнеза являются динамическое наблюдение, консультативно-диагностическая, лечебная и реабилитационная помощь детям раннего возраста, в том числе с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, с перенесенной тяжелой патологией перинатального периода, потребовавших проведения реанимации, интенсивной терапии или хирургического вмешательства в неонатальном периоде.

Продолжительность наблюдения в отделении составляет три года. В отделении ведут прием педиатр, невролог, офтальмолог, врач функциональной диагностики. Врач пульмонолог консультирует детей с БЛД не менее четырех раз (в 6 месяцев, в год, в 2 и 3 года), по показаниям – чаще. Каждому осмотру предшествует рентгенологическое исследование легких. Ультразвуковое исследование сердца и общеклинический анализ крови выполняются по показаниям.

Диагноз БЛД был выставлен согласно критериям, которые включают в себя следующие.

Клинические критерии:

- искусственная вентиляция легких на первой неделе жизни и (или) респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continious positive airway pressure – NCPAP);

- терапия кислородом более 21 % в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость);

- дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИБЛ, NCPAP).

Рентгенологические критерии: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Для установления диагноза БЛД обязательным является наличие кислородозависимости как собственно в 28 суток жизни, так и в ближайшие к данному сроку дни (до и после). Критерием кислородозависимости является потребность в респираторной терапии для поддержания уровня насыщения крови кислородом $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ [8].

В Пермском крае с 2019 по 2021 г. родились 1993 недоношенных ребенка. Из них 860 детей имели ЭНМТ и ОНМТ при рождении. В отделение катамнеза проходили амбулаторное лечение 611 недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ. В группу наблюдения вошел 271 ребенок с диагнозом БЛД (142 мальчика, 129 девочек).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество недоношенных новорожденных в течение последних трех лет (2019–2021) остается в Пермском крае (ПК) стабильным и колеблется в пределах 6–6,4 % (табл. 1).

Таблица 1

**Количество новорожденных
в Пермском крае за 2019–2021 гг.**

Год	Общее количество новорожденных (в ПК)	Из них недоношенных	
		абс.	%
2019	26256	1679	6,4
2020	25177	1596	6,3
2021	24948	1506	6,0

Таблица 2

**Общее количество детей с ОНМТ
и ЭНМТ среди всех недоношенных**

Параметр	2019	2020	2021
Общее количество недоношенных в Пермском крае, абс.	1679	1596	1506
Из них дети			
с ОНМТ, абс. (%)	187 (11)	186 (11,7)	186 (12,4)
с ЭНМТ, абс. (%)	108 (6,4)	98 (6,1)	95 (6,3)

Таблица 3

**Диагноз БЛД у впервые обратившихся
в отделение катамнеза**

Год	Кол-во недоно- шенных, обратив- шихся в отделение катамнеза впервые	Диагноз БЛД		Из них тяжелая БЛД	
		абс.	%	абс.	%
2019	608	108	17,7	43	41
2020	678	93	13,7	29	31,1
2021	707	70	9,9	16	22,9

Дети с ОНМТ и ЭНМТ рождаются сверх-рано. Более 50 % таких новорожденных имеют риск развития БЛД, так как легкие в это время находятся на канальцевой стадии развития, имеют ограниченные дыхательные единицы, способные к газообмену. В 26–27 недель внутриутробного развития начинается массовое преобразование канальцев в мешочки (первичные альвеолы), с диффе-

ренцировкой альвеолоцитов и появлением сурфактанта [9]. На этом этапе риск развития БЛД составляет более 30 % [10], что требует оказания высокотехнологичной медицинской помощи, включающей длительную респираторную поддержку во всем ее многооб-разии.

При анализе структуры недоношенных, родившихся в ПК, складывается впечатление о некотором увеличении доли детей с ОНМТ, количество рожденных с ЭНМТ остается на одном уровне (табл. 2).

Большинство детей с ЭНМТ (62 %), родившихся в ПК, наблюдаются в отделении катамнеза. Среди детей с ОНМТ эта доля выше (до 80 %). Возможно, это объясняется тем, что дети с ОНМТ морфофункционально более зрелые, они легче переносят физическую нагрузку, с которой неизбежно сопряжена поездка в перинатальный центр.

Проведенный анализ выявил уменьшение количества детей с диагнозом БЛД в группе недоношенных, впервые обратившихся в отделение катамнеза (табл. 3), несмотря на то, что детей с ОНМТ при рождении становится несколько больше, а количество детей с ЭНМТ остается на прежнем уровне.

Средний гестационный возраст детей с ЭНМТ, наблюдавшихся в отделении катамнеза с диагнозом БЛД, составил $27 \pm 1,5$ недели (*Me*), у детей с ОНМТ – $28 \pm 1,2$ недели (*Me*). Эти данные совпадают с показателями по другим регионам РФ [11].

При этом ГВ детей с тяжелыми формами БЛД в группе с ЭНМТ составил $26 \pm 1,1$ недели (*Me*), при этом в группе ОНМТ – $28 \pm 2,7$ (*Me*).

Анализ частоты формирования БЛД у детей выявил четкую тенденцию к снижению показателя в течение последних трех лет в группе детей с ОНМТ – с 25,6 до 15,1 % и с 55,6 до 44,2 % – у недоношенных с ЭНМТ (табл. 4, рис. 1).

Таблица 4

Диагноз БЛД у детей с ОНМТ и ЭНМТ

Год	Всего детей с ОНМТ	БЛД в группе ОНМТ		Всего детей с ЭНМТ	БЛД в группе ЭНМТ	
		абс.	%		абс.	%
2019	187	48	25,6	108	60	55,6
2020	186	43	23,1	98	50	51,0
2021	186	28	15,1	95	42	44,2

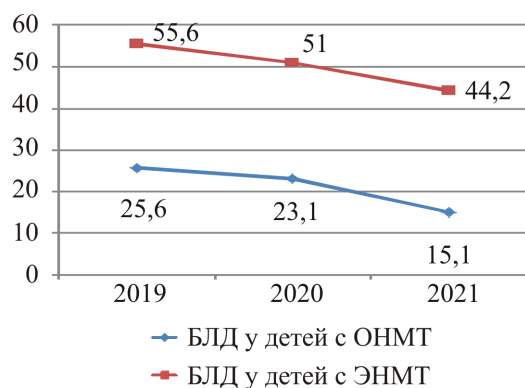


Рис. 1. Диагноз БЛД у детей с ОНМТ и ЭНМТ

Таблица 5

Тяжелая форма БЛД у детей с ОНМТ и ЭНМТ

Год	БЛД у детей с ОНМТ	Тяжелая БЛД у детей с ОНМТ		БЛД у детей с ЭНМТ	Тяжелая БЛД у детей с ЭНМТ	
		абс.	%		абс.	%
2019	48	11	22,9	60	32	53,3
2020	43	4	9,3	50	25	50
2021	28	1	3,6	42	15	35,7

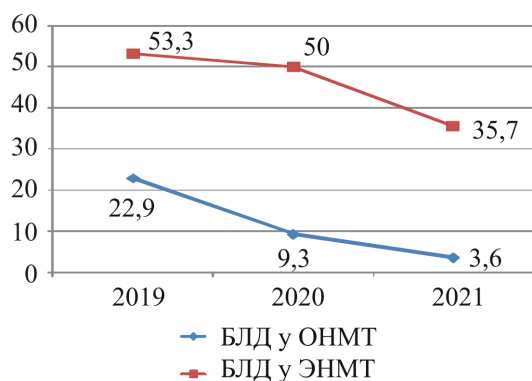


Рис. 2. Тяжелая БЛД у детей с ОНМТ и ЭНМТ

На фоне общего снижения частоты БЛД в обеих группах значимым оказалось снижение количества тяжелых форм БЛД: в 6 раз – у детей с ОНМТ, в 1,5 раза – у детей с ЭНМТ (табл. 5, рис. 2).

Выводы

БЛД как основная неонатальная патология имеет не только краткосрочные, но и долгосрочные последствия: потребность в длительных госпитализациях, более высокий уровень смертности. Медицинские проблемы включают легочную гипертензию, нарушения развития нервной системы, а в последующем – астму и ХОБЛ. Это требует мультидисциплинарной помощи с увеличением затрат на здравоохранение, изменение внутреннего уклада семьи с увеличением психологической нагрузки на всех [12].

В Пермском крае в течение последних трех лет имеется четкая тенденция к снижению частоты формирования БЛД у детей с ОНМТ. Обращает на себя внимание снижение доли тяжелых форм БЛД не только в этой группе, но и в группе наиболее сложных пациентов – детей с ЭНМТ.

Выявленная тенденция позволяет думать о правильности выбранной тактики выхаживания глубоконедоношенных детей. Требуется анализ и дальнейшее совершенствование тех технологий, которые оказались наиболее значимыми для предупреждения формирования БЛД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России: статистический сборник. М.: Росстат 2017; 170.
2. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих,

В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018.

3. Baraldi E., Carraro S., Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev.* 2009; 85 (10): S1–S3.

4. Zysman-Colman Z., Tremblay G.M., Bandedali S. et al. Bronchopulmonary dysplasia-trends over three decades. *Pediatr Child Health* 2013; 18 (2): 86–90.

5. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Кришеминская И.В., Ашерова И.К., Украинцев С.Е., Межинский С.С. Неонатальная пульмонология. М. 2022.

6. Morrow L.A., Wagner B.D., Ingram D.A. et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (3): 364–374.

7. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (7): 1723–1729, 193, 245.

8. Бронхолегочная дисплазия: монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. М. 2020.

9. Пивченко П.Г., ред. Эмбриогенез систем органов человека: учебно-методическое пособие по нормальной анатомии. Минск 2007; 49.

10. Geetha O., Rajadurai V.S., Anand A.J. et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤ 28 weeks. *J. Perinatol.* 2021; 41 (8): 1943–50. DOI: 10.1038/s41372-021-01095-6.

11. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Кришеминская И.В., Ашерова И.К., Украинцев С.Е., Межинский С.С. Неонатальная пульмонология. М. 2022.

12. Odattil Geetha et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤ 28 weeks. *Journal of Perinatology* 2021; 41: 1943–1950. DOI: 10.1038/s41372-021-01095-6.

REFERENCES

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaichenko N.M. and others. Health care in Russia: statistical collection. Moscow: Rosstat 2017; 170 (in Russian).

2. Obstetrics: national guide / Ed. G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media 2018 (in Russian).

3. Baraldi E., Carraro S., Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev.* 2009; 85 (10): S1–S3.

4. Zysman-Colman Z., Tremblay G.M., Bandedali S. et al. Bronchopulmonary dysplasia-trends over three decades. *Pediatr Child Health.* 2013; 18 (2): 86–90.

5. Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Zbestkova M.A., Krsbheminskaya I.V., Asherova I.K., Ukraintsev S.E., Mezbinsky S.S. Neonatal Pulmonology. Moscow 2022 (in Russian).

6. Morrow L.A., Wagner B.D., Ingram D.A. et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (3): 364–374.

7. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (7): 1723–1729, 193, 245.

8. Bronchopulmonary dysplasia: monograph. Edited by D.Yu. Ovsyannikova, N.A. Geppe, A.B. Malakhov, D.N. Degtyarev. Moscow 2020 (in Russian).

9. Pivchenko P.G., red. Embryogenesis of human organ systems. Teaching aid for normal anatomy. Minsk 2007; 49 (in Russian).

10. Geetha O., Rajadurai V.S., Anand A.J. et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infant's ≤ 28 weeks. *J. Perinatol.* 2021; 41 (8): 1943–50. DOI: 10.1038/s41372-021-01095-6.

11. Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Zbestkova M.A., Krsbeminskaya I.V., Asberova I.K., Ukraintsev S.E., Mezbinsky S.S. Neonatal Pulmonology. Moscow 2022 (in Russian).

12. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤ 28 weeks Odattil Geetha et al. *Journal of Perinatology* 2021; 41: 1943–1950. DOI: 10.1038/s41372-021-01095-6.

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: 15.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Распространенность бронхолегочной дисплазии у детей с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела в Пермском крае по данным отделения катамнеза Перинатального центра / О.Б. Бахметьева, М.А. Пермякова, С.Л. Окунев, М.А. Мамунц // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 44–50. DOI: 10.17816/pmj40344-50

Please cite this article in English as: Bakhmetieva O.B., Permyakova M.A., Okunev S.L., Mamunts M.A. Prevalence of bronchopulmonary dysplasia in infants with very low body weight and extremely low body weight in Perm Krai according to the data of catamnesis department of perinatal center. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 44-50. DOI: 10.17816/pmj40344-50

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 618.182-001.5

DOI: 10.17816/pmj40351-59

ТРАВМЫ ПРОМЕЖНОСТИ В РОДАХ. АНАЛИЗ ПРИЧИН И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. Коваль*, М.Г. Аскерова, М.Н. Ермолина, М.А. Романов, М.А. Ячменева

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

PERINEAL INJURIES IN CHILDBIRTH. ANALYSIS OF CAUSES AND LONG-TERM CONSEQUENCES: LITERATURE REVIEW

M.V. Koval*, M.G. Askerova, M.N. Ermolina, M.A. Romanov, M.A. Yachmeneva

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Одной из наиболее значимых проблем акушерства являются травмы промежности, в структуре которых преобладают разрывы. По данным отечественной и мировой литературы частота встречаемости разрывов промежности колеблется от 7 до 25 % от числа всех родов. Рассматриваются наиболее значимые предикторы данного состояния, в числе которых нарушение микробиотоза влагалища, травма промежности в анамнезе и инструментальные роды. Кроме того, травмы промежности приводят к ближайшим и отдаленным осложнениям, что значительно снижает качество жизни женщин. Среди последствий разрывов наиболее часто наблюдаются боли и дискомфорт в области промежности, нарушение мочеиспускания и недержание кала, а также развитие инфекционных осложнений.

Ключевые слова. Травма промежности, эпизиотомия, разрывы в родах, генитальный пролапс, недостаточность тазового дна.

© Коваль М.В., Аскерова М.Г., Ермолина М.Н., Романов М.А., Ячменева М.А., 2023

тел. +7 912 262 02 79

e-mail: marinakoval1203@gmail.com

[Коваль М.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии;

Аскерова М.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Ермолина М.Н. – студентка лечебно-профилактического факультета V курса; Романов М.А. – студент лечебно-профилактического факультета V курса; Ячменева М.А. – студентка лечебно-профилактического факультета V курса].

© Koval M.V., Askerova M.G., Ermolina M.N., Romanov M.A., Yachmeneva M.A., 2023

tel. +7 912 262 02 79

e-mail: marinakoval1203@gmail.com

[Koval M.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Askerova M.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Ermolina M.N. – fifth-year student, Medicoprophyllactic Faculty; Romanov M.A. – fifth-year student, Medicoprophyllactic Faculty; Yachmeneva M.A. – fifth-year student, Medicoprophyllactic Faculty].

One of the most significant problems of obstetrics are perineal injuries, in the structure of which dominate ruptures. According to Russian and world literature data, the frequency of perineal ruptures ranges from 7 to 25 % of all the childbirths. The article considers the most significant predictors of this condition, including violation of vaginal microbiocenosis, perineal injuries in the anamnesis and instrumental birth. In addition, perineal injuries lead to immediate and long-term complications that significantly reduces the quality of women's life. Among the consequences of ruptures, most often pain and discomfort in the perineum area, impaired urination and fecal incontinence, as well as the development of infectious complications are observed.

Keywords. Perineal injury, episiotomy, ruptured labor, genital prolapse, pelvic floor insufficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Травма промежности – это любое повреждение половых органов во время родов, которое происходит спонтанно или преднамеренно в результате хирургического разреза (эпизиотомии). На сегодняшний день нет оптимальных методов ведения родов, которые могли бы полностью предотвратить травматизацию рожениц. Среди травм промежности наиболее часто встречается ее разрыв, который, по данным отечественной и зарубежной литературы, встречается в 7–25 % от общего числа родов. Последствия разрывов многообразны, но наиболее грозными из них являются обильные послеродовые кровотечения и развитие воспалительных процессов.

Цель исследования – проведение анализа литературных данных о взаимосвязи травмы промежности и ее причины, а также отдаленных последствий этого осложнения в родах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Осуществлен поиск литературных источников с помощью Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU и информационной базы National Library of Medicine (PubMed.gov) по ключевым словам: «травма промежности», «эпизиотомия», «разрывы в родах», «генитальный пролапс», «недостаточность тазового дна», perineal injury, episiotomy, ruptured labor, genital prolapse, pelvic floor insufficiency. Превалирующая глубина поиска составила 10 лет.

В исследование включались как оригинальные, так и обзорные статьи, содержащие информацию о причинах акушерской травмы промежности и отдаленных последствиях этих повреждений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Топографическая анатомия тазового дна. Тазовое дно (область промежности) – группа мышц, которые поддерживают органы малого таза в анатомически правильном положении, обеспечивая их нормальное функционирование [3]. Трехэтажная модель, наиболее наглядно отражающая строение тазового дна [4]:

Анатомия тазового дна

Верхний этаж (внутренний слой): ДИАФРАГМА ТАЗА
• Внутритазовая фасция, включающая: 1) фасции: шеечно-лобковую и ректовагинальную; 2) связки: крестцово-маточные и кардинальные. • Мышца, поднимающая задний проход, состоящая из лобково-копчиковой, подвздошно-копчиковой и лобково-прямокишечной мышц
Средний этаж: УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ДИАФРАГМА
• Глубокая поперечная мышца промежности, подковообразная мышца состоящие из: наружного уретрального сфинктера, уретровагинального сфинктера и компрессора уретры • Три фасции глубокой поперечной мышцы промежности
Нижний этаж (наружный слой): ПОВЕРХНОСТНЫЕ МЫШЦЫ
• Поверхностная поперечная мышца промежности • Луковично-губчатая мышца • Седалищно-кавернозная мышца

Область промежности нередко травмируется в родах, вовлекая в повреждение именно внутренний слой мышц.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В отечественном акушерстве [5; 6] выделяются три степени разрыва промежности:

1-я степень – характеризуется нарушением целостности задней спайки, в то время как повреждение кожи промежности, а также задней стенки влагалища может происходить без повреждения мышечно-фасциальных образований тазового дна;

2-я степень – кожа промежности, стенки влагалища и мышцы тазового дна повреждены, в то время как наружный анальный сфинктер и стенка прямой кишки остаются целыми;

3-я степень – повреждение промежности достигает и затрагивает *m. sphincter ani externus*, в том числе есть вероятность повреждения передней стенки прямой кишки (неполный и полный разрыв по Малиновскому).

В литературе отмечается, что в большинстве европейских стран и Америки наиболее распространена классификация, которая включает четыре степени разрыва промежности. При этом разрывы 1-й и 2-й степеней соответствуют ранее упомянутой 3-степенной системе, а разрыв 3-й степени подразумевает повреждение промежности, которое затрагивает только наружную часть сфинктера, разрыв же 4-й степени включает повреждение тканей промежности, наружный и внутренний сфинктеры и стенку прямой кишки [1].

ЭТИОЛОГИЯ. ФАКТОРЫ РИСКА

По данным литературы последних лет, проспективного рандомизированного исследования медицинского института РУДН и ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» [7], наиболее значимыми предикторами акушерской травмы промежности являются нарушение

микробиоценоза влагалища (неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз) со следующим спектром микроорганизмов: *Candida albicans*; *Streptococcus agalactiae*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus haemolyticus*. Последующие морфологические изменения тканей тазового дна, в свою очередь, коррелируют с качественной и количественной обсемененностью микроорганизмами [7]; изменением pH среды влагалища, низким тонусом промежности [8; 9; 10]. Также в этот список входит наличие рубцовых дефектов на промежности, как следствие травмы в анамнезе, в том числе после операции наложения акушерских щипцов [11]. Такая клиническая ситуация повышает риск получения повторной травмы в 2–3 раза [12; 13].

Отдельно к факторам риска тяжелой травмы промежности (в том числе разрывам 3–4-й степени) относятся: инструментальные роды (наложение вакуум-экстрактора, акушерских щипцов и др.), масса плода при рождении более 4000 г, роды в заднезатылочном предлежании и эпизиотомии средней линии [1; 14–17]. В аспекте травмы промежности особое значение имеет короткий либо же длительный второй период родов (длительностью менее 30 мин и более 60 мин), так как в нем схватки принимают потужной характер с частотой каждые 3 мин, при этом пациентки отмечают острую или продолжительную боль в промежности. Однако установлено, что правильное ведение акушерского пособия в родах, более внимательная оценка состояния тканей промежности, отказ от рутинного укорочения и рациональное ведение второго периода родов позволяют снизить частоту эпизиотомий и травм промежности [18]. Кроме того, управление роженицей своими потугами под контролем врача – условие, значительно снижающее риск разрывов [19]. Нерандомизированное исследование в Швеции показало,

что многогранное вмешательство, состоящее из самопроизвольного подталкивания, положения при рождении с прогибом в крестцово-подвздошных суставах и двухэтапного родоразрешения от головы к телу, значительно уменьшало разрывы 2-й степени [20]. Отдельного внимания заслуживает параметр длительности безводного периода более 6–8 ч, как опосредованно влияющий на частоту и степень разрывов путем изменения микробиоценоза влагалища [21].

ПАТОГЕНЕЗ

Разрыв промежности происходит под действием движущейся по родовым путям головки плода. Головка оказывает давление на мягкие ткани, в результате чего происходит сдавление венозных сплетений. Как следствие, нарушается отток крови и возникает венозный застой, который, в свою очередь, приводит к пропотеванию жидкой части крови и возникновению отеков. По мере продвижения головки также происходит сжатие артерий. Нарушение трофики и обменных процессов снижает прочность тканей, возникает сначала угрожающий, а затем и совершившийся разрыв.

К признакам угрожающего разрыва относятся выпячивание промежности, отек и «блеск» тканей, сменяющийся их побледнением.

Разрывы промежности могут начинаться со стенок влагалища (боковой и задней), а также задних спаяк. В некоторых случаях разрыв начинается с кожи, переходя к подлежащим тканям, но не достигает слизистой оболочки влагалища [15].

Разрыв промежности по клиническому течению классифицируется:

- на угрожающий – цианоз и отек тканей развиваются из-за нарушения венозного оттока, к которому присоединяются признаки обескровливания (кожа промежности становится бледной и блестящей);

- начавшийся – на глянцевой поверхности кожи появляются мелкие трещинки эпидермиса;

- совершившийся – вульва зияет, возникает незначительное кровотечение, а при разрывах 3–4-й степени – недержание газов и кала [22].

Для предупреждения повреждения мягких тканей родовых путей и обеспечения более безопасного родоразрешения осуществляют эпизиотомию – контролируемое повреждение мягких тканей с целью расширения вульварного кольца. Рассечение промежности по средней линии называют срединной эпизиотомией, рассечение в сторону – боковой эпизиотомией, которая, в свою очередь, делится на срединно-латеральную и латеральную эпизиотомию. Наиболее щадящий разрез – срединно-латеральный, в этом случае в разрез вовлекаются кожа, подкожно-жировая клетчатка, мышцы тазового дна и стенка влагалища [12]. При правильном направлении разреза не нарушается целостность периферических сосудисто-нервных образований [23].

Основным показанием к эпизиотомии является появление признаков угрожающего разрыва (цианоз, бледность, блеск, отек) и взрывание/прорезывание в половую щель подлежащей части плода. Эпизиотомия имеет преимущество перед разрывами. При самопроизвольном повреждении промежности края раны рваные, что говорит о нарушении иннервации и кровоснабжения определенного участка. Регенерация тканей в таком случае будет протекать сложнее и дольше. При эпизиотомии края раны ровные, с минимальным повреждением подлежащих тканей, что обуславливает быстрое заживление [24].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Естественный и ятрогенный родовой травматизм имеют почти одинаковую вероятность развития значимых осложнений [11].

Травма промежности является мультифокальной, влияет как на физическое, психологическое, так и на социальное здоровье женщин не только в ближайшем, но и в отдаленном послеродовом периоде.

Психологические и социальные нарушения здоровья отражаются на проблемах грудного вскармливания, отношениях с партнером и сексуальных отношениях [25].

В исследованиях в Великобритании были опрошены женщины в послеродовом периоде на предмет боли и осложнений. Порядка 23–42 % опрошенных испытывают боль и дискомфорт в первые 10–12 дней после родов, а 7–10 % женщин продолжают испытывать боли в течение 3–18 месяцев после родов. Также 23 % участниц говорят о поверхностной диспареунии спустя 3 месяца после родов, 3–10 % – о недержании кала, до 24 % женщин отмечают проблемы с мочеиспусканием [26].

Прямыми входными воротами для инфекции являются патофизиологические разрывы и рассечения промежности, и в данных Национального руководства по акушерству за 2021 г. инфекционные осложнения способны развиваться у 19,3 % рожениц в последующие 2–4 месяца, вне зависимости от качества лечения травм промежности в родах. Это зачастую приводит к несостоятельности швов, нагноению, а в дальнейшем к заживлению вторичным натяжением [22].

В то же время высокий показатель инфицированности беременных способствует развитию инфекционных процессов. Процессы воспаления влагалища, такие как вагинит, вульвовагинит, кольпит и другие, значительно повышают риск повреждения тканей родовых путей. И даже несущественные разрывы мягких тканей родовых путей имеют большое значение в развитии функциональной недостаточности мышц тазового дна, что влечет за собой опущение, а в будущем выпадение тазовых органов.

По результатам исследований, проведенных в Норвегии, количество родов в анамнезе у женщин прямо пропорционально риску развития генитального пролапса. Также при осложненном течении беременности и родов, при хирургических пособиях в родах, при стремительных родах, разрывах промежности, родах крупным плодом значительно повышается риск заболеваний [27].

Ведущим фактором медленного и неуклонного развития несостоятельности тазового дна является травма промежности. С течением времени это приводит к развитию пролапса и комплекса осложнений, куда входят нарушения биоценоза влагалища, заболевания шейки матки, сексуальная дисфункция, расстройства дефекации и мочеиспускания [28].

Кроме того, причиной выпадения органов малого таза может послужить частое повышение внутрибрюшного давления [29]. Из-за тесных анатомических связей мочевого пузыря и стенки влагалища возникает сочетанное опущение передней стенки влагалища вместе с мочевым пузырем. В таком случае резервуар грыжевого мешка – мочевой пузырь, формируется цистоцеле. Уродинамические осложнения являются очень частым сопутствующим состоянием, которые наблюдаются в 50 % случаев генитального пролапса.

По такому же механизму формируется и ректоцеле. И у каждой третьей женщины с несостоятельностью мышц тазового дна развиваются осложнения со стороны прямой кишки [30].

Спустя 2–3 года после нерациональных и травматичных родов существует риск развития эрозии, эктропиона и лейкоплакии шейки матки, недержания кала и мочи, аноргазмии, снижения либидо, диспареунии [31–33].

Выводы

Таким образом, наиболее значимыми предикторами акушерской травмы промеж-

ности являются травма промежности в анамнезе, нарушение биоценоза влагалища и вагинит, инструментальные роды, крупный плод, длительность безводного периода более 6–8 ч (как фактор изменения микробиоценоза влагалища).

Как естественные, так и ятрогенные травмы приводят к развитию серьезных осложнений, вплоть до генерализованных инфекционных осложнений и появлению синдрома несостоятельности тазового дна. Степень осложнений прямо пропорционально зависит от степени разрыва, качества восстановления поврежденных тканей в раннем послеродовом периоде. Всем пациенткам, перенесшим акушерскую травму промежности, показаны диспансерные осмотры в течение первого года после родов. Женщины с разрывами промежности 3–4-й степени должны быть выделены как группа риска повторных акушерских травм. Дальнейший интерес могут представлять углубленный анализ отдаленных последствий при травме промежности в зависимости от социально-возрастной группы, а также систематизация оценки рисков травмы промежности путем анкетирования на прегравидарном этапе. Возможно, это позволит сохранить целостность промежности при повторных родах или поставить под вопрос возможность повторных родов через естественные родовые пути.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Yvonne L. Hauck, Lucy Lewis, Elizabeth A. Nathan, Christine White, Dorota A. Doherty.* Risk factors for severe perineal trauma during vaginal childbirth: A Western Australian retrospective cohort study. *Women and Birth* 2015; 28 (1): 16–20.
2. *Кажина М.В.* Акушерские проблемы тазового дна. Охрана материнства и детства 2017; 1 (29): 47–51.
3. *Каган И.* Клиническая анатомия женского таза: иллюстрированный авторский атлас. Под ред. Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа 2017; 152.
4. *Петров С.Б., Куренков А.В., Шкарупа Д.Д., Карнаухов И.В.* Механизм удержания мочи при напряжении у женщин и предпосылки клинической эффективности синтетического среднеуретрального слинга. *Журнал акушерства и женских болезней* 2009; 3: 86–94.
5. *Воронцова Н.А., Сенникова Ж.В., Баканач Е.Ф., Даутова Д.Н.* Акушерская травма промежности в современном акушерстве. *Молодой ученый* 2019; 23 (261): 161–162.
6. *Акушерство: справочник Калифорнийского университета.* Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса; пер. с англ. Н.А. Тимониной; ред. пер. Д.Д. Проценко и В.М. Нечушкина. М.: Практика 1999; 703.
7. *Токтар Л.В., Оразов М.Р., Тажетдинов Е.Х., Ли К.И., Пак В.Е., Самсонова И.А.* «Как избежать перинеальной травмы в родах?» – злободневный вопрос современного акушерства. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2021; 9 (3): 14–19.
8. *Токтар Л.В., Оразов М.Р., Ли К.И., Пак В.Е., Самсонова И.А., Крестинин М.В.* Акушерская травма промежности: современный взгляд на проблему. *Перспективное исследование. Гинекология* 2022; 24: 57–64.
9. *Румянцева З.С., Лященко Е.Н., Баснаева А.Д., Абибуллаева Н.К.* Вульвовагинит, как фактор риска разрыва мягких тканей родовых путей. *Новшества в медицине и фармакологии* 2017; 7–9.
10. *Raluca Datcu.* Characterization of the vaginal microflora in health and disease. *Dan. Med. J.* 2014; 61 (4): B4830
11. *Жаркин Н.А., Лайтанова Х.М.* Травмы промежности в родах: причины и следствия. *Вестник ВолГМУ* 2019; 4 (72): 9–14.
12. *Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А.* Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа 2020; 576.

13. Goldberg J., Purfield P., Roberts N. et al. The Philadelphia Episiotomy Intervention Study. *J. Reprod. Med.* 2006; 51 (8): 603–609.
14. Gob R., Gob D., Ellepola H. Perineal tears – A review. *Aust J Gen Pract.* 2018; 47 (1–2): 35–38. DOI: 10.31128/AFP-09-17-4333.
15. Simic M., Cnattingius S., Petersson G., Sandström A., Stephansson O. Duration of second stage of labor and instrumental delivery as risk factors for severe perineal lacerations: population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17 (1): 72. DOI: 10.1186/s12884-017-1251-6.
16. Hyland G., Hay-Smith J., Trebarne G. Women's experiences of doing long-term pelvic floor muscle exercises for the treatment of pelvic organ prolapse symptoms. *Int. Urogynecol. J.* 2014; 25: 265–271.
17. Дуда Вл.И., Дуда В.И., Дражина О.Г. Акушерство: учебник. М.: Оникс 2015; 464.
18. Тузлуков И.И., Коваленко М.С., Наумова Н.В., Агаян Р.А. Разрыв промежности и эпизиотомия. Медико-социальные аспекты. *Наука молодых* 2019; 7 (2): 255–260.
19. Norton P., Boyd C., Deak S. Collagen synthesis in women with genital prolapsed or stress urinary incontinence. *Neurourol. Urodyn.* 1992; 11: 300–301.
20. Edqvist M., Hildingsson I., Mollberg M., Lundgren I., Lindgren H. Midwives' Management during the second stage of labor in relation to second-degree tears-an experimental study. *Birth.* 2017; 44 (1): 86–94.
21. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Лисицына А.С. Оценка состояния здоровья новорожденных в зависимости от длительности безводного промежутка и инфекционного процесса у матери. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10 (3): 427–431.
22. Акушерство. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2021; 466.
23. Савельева Г.М. и др. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР Медиа 2011; 656.
24. Romina S., Ramezani F., Falah N., Mafi M., Ranjesh F. Effect of Perineal Massage with Ostrich Oil on the Episiotomy and Lacerations in Nulliparous Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2020; 25 (2): 134–138.
25. Enyindah C.E., Fiebai P.O., Anya S.E., Okpani A.O. Episiotomy and perineal trauma prevalence and obstetric risk factors in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Med.* 2007; 16 (3): 242–245.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (PROG). The management of third- and fourth, degree perineal tears. London (UK): RCOG; 2007; 29: 11.
27. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Зубова Е.С., Сибряева В.А., Рижинашвили И.Д. Пропалс гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 17 (1): 37–45.
28. Вазеньмиллер Д.В., Абатов Н.Т., Бацжанова Ж.О. Акушерский травматизм в генезе урогенитального пролапса. *Медицина и экология* 2015; 4: 16–23.
29. Миляева Н.М., Ковалев В.В., Бортник Е.А., Сивов Е.В., Кудрявцева Е.В., Баязитова Н.Н., Коровина А.В. Клинико-анамнестические и биологические претенденты на участие в механизмах формирования пролапса гениталий у женщин. *Уральский медицинский журнал* 2021; 20 (1): 82–88.
30. Таюпова И.М., Сахаутдинова И.В., Зулкарнеева Э.М. Пропалс гениталий. Высокотехнологичные методы хирургического лечения: учебное пособие для самостоятельной внеаудиторной работы обучающихся. Уфа: Изд-во БашНИПИнефть 2015; 57.
31. Селихова М.С., Котовская М.В. Ведение послеродового периода у женщин с травмами мягких тканей родовых путей. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет 2009.
32. Суханов А.А., Кукарекая И.И. Ранняя профилактика и лечение дисфункции тазового дна. Масштаб заболевания в современ-

ном мире. Уральский медицинский журнал 2018; 6: 107–117.

33. Шаршова О.А., Григорьева Ю.В. Патология шейки матки: учебное пособие. Благовещенск 2019: 102.

REFERENCES

1. Yvonne L. Hauck, Lucy Lewis, Elizabeth A. Nathan, Christine White, Dorota A. Doherty. Risk factors for severe perineal trauma during vaginal childbirth: A Western Australian retrospective cohort study. *Women and Birth* 2015; 28 (1): 16–20.
2. Kazhina M.V. Obstetric problems of the pelvic floor. *Clinical lectures. Protection of motherhood and childhood* 2017; 29: 47–51 (in Russian).
3. Kagan I. Clinical anatomy of the female pelvis: illustrated by the author. Ed. G.T. Sukhikh. Moscow: GEOTAR-Media 2017; 152 (in Russian).
4. Petrov S.B., Kurenkov A.V., Shkarupa D.D., Karnaubov I.V. Mekhanizm uderzhaniya mochi pri napryazhenii u zhenshin i predposylki klinicheskoy effektivnosti sinteticheskogo sred-neuretral'nogo slinga. *ZHurnal" akusherstva i zhenских болезней* 2009; 3: 86–94.
5. Vorontsova N.A., Sennikova Zh.V., Bakanach E.F., Dautova D.N. Obstetric trauma of the perineum in modern obstetrics. *Young scientist* 2019; 23 (261): 161–162 (in Russian).
6. Obstetrics: Handbook of the University of California. Edited by K. Nisvander, A. Evans; translated from English by N.A. Timonina; edited by D.D. Protsenko and V.M. Nechushkin. Moscow: Praktika 1999; 703 (in Russian).
7. Toktar L.V., Orazov M.R., Tazhetdinov E.Kh., Li K.I., Pak V.E., Samsonova I.A. "How to avoid perineal trauma in childbirth?" – a topical issue of modern obstetrics. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training* 2021; 9 (3): 14–19 (in Russian).
8. Toktar L.V., Orazov M.R., Li K.I., Pak V.E., Samsonova I.A., Krestinin M.V. Obstetric trauma of the perineum: a modern view of the problem. Prospective study. *Gynecology* 2022; 24: 57–64 (in Russian).
9. Rumyantseva Z.S., Lyashchenko E.N., Basnaeva A.D., Abibullaeva N.K. Vulvovaginitis as a risk factor for rupture of the soft tissues of the birth canal. *Innovations in medicine and pharmacology* 2017; 7–9 (in Russian).
10. Raluca Datcu. Characterization of the vaginal microflora in health and disease. *Dan. Med. J.* 2014; 61 (4): B4830.
11. Zharkin N.A., Laipanova Kh.M. Injuries of the perineum during childbirth: causes and consequences. *Bulletin of VolGMU* 2019; 4 (72): 9–14 (in Russian).
12. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G., Panina O.B., Kurtser M.A. Obstetrics: textbook. Moscow: GEOTAR-Media 2020; 576 (in Russian).
13. Goldberg J., Purfield P., Roberts N. et al. The Philadelphia Episiotomy Intervention Study. *J. Reprod. Med.* 2006; 51 (8): 603–609.
14. Goh R., Goh D., Ellepola H. Perineal tears – A review. *Aust J Gen Pract.* 2018; 47 (1–2): 35–38. DOI: 10.31128/AFP-09-17-4333.
15. Simic M., Cnattingius S., Petersson G., Sandström A., Stephansson O. Duration of second stage of labor and instrumental delivery as risk factors for severe perineal lacerations: population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17 (1): 72. DOI: 10.1186/s12884-017-1251-6.
16. Hyland G., Hay-Smith J., Trebarne G. Women's experiences of doing long-term pelvic floor muscle exercises for the treatment of pelvic organ prolapse symptoms. *Int. Urogynecol. J.* 2014; 25: 265–271.
17. Duda V.I., Duda V.I., Drazina O.G. Obstetrics: textbook. Moscow: Oniks 2015; 464 (in Russian).
18. Tuzlukov I.I., Kovalenko M.S., Naumova N.V., Agayan R.A. Perineal rupture and episiotomy. Medical and social aspects. *Science of the Young* 2019; 7 (2): 255–260 (in Russian).
19. Norton P., Boyd C., Deak S. Collagen synthesis in women with genital prolapsed or stress urinary incontinence. *Neurol. Urodyn.* 1992; 11: 300–301.

20. Edqvist M., Hildingsson I., Mollberg M., Lundgren I., Lindgren H. Midwives' Management during the second stage of labor in relation to second-degree tears-an experimental study. *Birth*. 2017; 44 (1): 86–94.

21. Chernenkov Yu.V., Nechaev V.N., Lisitsyna A.S. Assessment of the state of health of newborns depending on the duration of the anhydrous period and the infectious process in the mother. *Saratov Scientific Medical Journal* 2014; 10 (3): 427–431 (in Russian).

22. Obstetrics. National leadership. Brief edition. Ed. E.K. Ailamazyan, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelieva. Moscow: GEOTAR-Media 2021; 466 (in Russian).

23. Savelyeva G.M. and others. Obstetrics: textbook. Moscow: GEOTAR Media 2011; 656 (in Russian).

24. Romina S., Ramezani F., Falah N., Mafi M., Ranjesh F. Effect of Perineal Massage with Ostrich Oil on the Episiotomy and Lacerations in Nulliparous Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2020; 25 (2): 134–138.

25. Enyindah C.E., Fiebai P.O., Anya S.E., Okpani A.O. Episiotomy and perineal trauma prevalence and obstetric risk factors in Port Harcourt. *Nigeria. Niger J Med*. 2007; 16 (3): 242–245.

26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (PROG). The management of third- and fourth, degree of perineal tears. London (UK): RCOG; 2007; 29: 11.

27. Buyanova S.N., Shchukina N.A., Zubova E.S., Sibryaeva V.A., Rizhinashvili I.D. Prolapse of the genitals. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2017; 17 (1): 37 45 (in Russian).

28. Vazenmiller D.V., Abatov N.T., Bash-zhanova Zh.O. Obstetric injuries in the genesis of urogenital prolapse. *Medicine and Ecology* 2015; 4: 16–23 (in Russian).

29. Milyaeva N.M., Kovalev V.V., Bortnik E.A., Sivov E.V., Kudryavtseva E.V., Bayazitova N.N., Korovina A.V. Clinical and anamnestic and biological candidates for participation in the mechanisms of genital prolapse formation in women. *Ural Medical Journal* 2021; 20 (1): 82–88 (in Russian).

30. Tayupova I.M., Sakbautdinova I.V., Zulkarneev E.M. Genital prolapse. High-tech methods of surgical treatment: a textbook for independent extracurricular work of students. Ufa: BashNIPIneft Publishing House 2015; 57 (in Russian).

31. Selikhova M.S., Kotovskaya M.V. Management of the postpartum period in women with soft tissue injuries of the birth canal. Volgograd: Volgograd State Medical University 2009 (in Russian).

32. Sukhanov A.A., Kukarekaya I.I. Early prevention and treatment of pelvic floor dysfunction. The scale of the disease in the modern world. *Ural Medical Journal* 2018; (6): 107–117 (in Russian).

33. Sharshova O.A., Grigorieva Yu.V. Pathology of the cervix: a textbook. Blagoveshchensk 2019; 102 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 27.01.2023

Одобрена: 15.02.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Травмы промежности в родах. Анализ причин и отдаленные последствия: обзор литературы / М.В. Коваль, М.Г. Аскерова, М.Н. Ермолина, М.А. Романов, М.А. Ячменева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 51–59. DOI: 10.17816/pmj40351-59

Please cite this article in English as: Koval M.V., Askerova M.G., Ermolina M.N., Romanov M.A., Yachmeneva M.A. Perineal injuries in childbirth. Analysis of causes and long-term consequences: Literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 51–59. DOI: 10.17816/pmj40351-59

Научный обзор

УДК 616.31-053.9-06

DOI: 10.17816/pmj40360-77

КЛЮЧЕВЫЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА

***О.С. Гилева^{1*}, Ж.А. Ризаев², О.Е. Бекжанова³, Н.А. Козиолова¹, Т.В. Либик¹,
М.А. Данилова¹, Е.Ю. Сивак¹, М.А. Сычёва¹, Е.М. Немова¹***

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

²Самаркандский государственный медицинский университет,

³Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

KEY DENTAL PROBLEMS OF AN ELDERLY PATIENT: INTERDISCIPLINARY EDUCATIONAL PLATFORM

***O.S. Gileva^{1*}, Zh.A. Rizaev², O.E. Bekzhanova³, N.A. Koziolova¹, T.V. Libik¹,
M.A. Danilova¹, E.Yu. Sivak¹, M.A. Sycheva¹, E.M. Nemova¹***

© Гилева О.С., Ризаев Ж.А., Бекжанова О.Е., Козиолова Н.А., Либик Т.В., Данилова М.А., Сивак Е.Ю., Сычёва М.А., Немова Е.М., 2023

тел. + 7 342 233 01 92

e-mail: o.s.gileva@yandex.ru

[Гилева О.С. (*контактное лицо) – заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, доктор медицинских наук, профессор; Ризаев Ж.А. – ректор, доктор медицинских наук, профессор; Бекжанова О.Е. – заведующая кафедрой факультетской терапевтической стоматологии, доктор медицинских наук, профессор; Козиолова Н.А. – заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, член президиума правления Российского кардиологического общества, президент Пермского краевого кардиологического общества, доктор медицинских наук, профессор; Либик Т.В. – доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, доцент; Данилова М.А. – заведующая кафедрой детской стоматологии и ортодонтии, доктор медицинских наук, профессор; Сивак Е.Ю. – доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, доцент; Сычёва М.А. – ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Немова Е.М. – ординатор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний].

© Gileva O.S., Rizaev Zh.A., Bekzhanova O.E., Koziolova N.A., Libik T.V., Danilova M.A., Sivak E.Yu., Sycheva M.A., Nemova E.M., 2023

tel. + 7 342 233 01 92

e-mail: o.s.gileva@yandex.ru

[Gileva O.S. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Rizaev Zh.A. – MD, PhD, Professor, Rector of Samarkand State Medical University; Bekzhanova O.E. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapeutic Dentistry; Koziolova N.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Member of the Presidium of the Board of Russian Cardiological Society, President of Perm Krai Cardiological Society; Libik T.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Danilova M.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics; Sivak E.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Sycheva M.A. – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Nemova E.M. – resident of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases].

¹E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation,

²Samarkand State Medical University,

³Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

Цель. Проанализировать ключевые стоматологические проблемы пожилого пациента, обосновать междисциплинарные подходы к диагностике, лечению и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. Обобщены материалы международного междисциплинарного дискурса по проблеме «Пожилой пациент: панорама задач современной стоматологии». Выделены наиболее актуальные, до конца не решенные проблемы современной геронтостоматологии, основанные на анализе новой и обновленной профильной научной информации, а также обобщении опыта собственных клинических наблюдений при оказании стоматологической (медицинской) помощи лицам пожилого возраста.

Результаты. Представлены актуализированные определения процесса старения организма, выявлены его основные закономерности. Раскрыто значение определения профиля старения по организменным, молекулярно-клеточным и генетическим индикаторам. Представлены перспективные лабораторные параметры оценки биологического возраста / скорости старения по данным анализа ротовой жидкости и цитологического материала эпителия слизистой оболочки рта. Определено значение межсистемных взаимодействий врача-стоматолога и врачей-интернистов (терапевтов, кардиологов, дерматовенерологов, неврологов и т.д.) для оказания эффективной и безопасной стоматологической помощи лицам пожилого возраста. Раскрыты новые данные о характере возрастных изменений твердых тканей зубов, пародонта, слизистой оболочки рта, онкопатологии полости рта, а также особенностях проявления, диагностики и лечения основных возраст-ассоциированных заболеваний полости рта.

Выводы. Регламентированы особенности стоматологического лечения пациентов пожилого возраста с учетом необходимых объемов, временного регламента, эргономики, санитарно-противоэпидемического режима, методик проведения, используемых лечебных средств и материалов. Определена значимость разработки новых междисциплинарных образовательных платформ по проблемам геронтостоматологии для врачей-стоматологов различного профиля.

Ключевые слова. Возраст-ассоциированные заболевания, пожилой пациент, старение, онкозаболеваемость, междисциплинарные подходы.

Objective. To analyze the key dental problems of an elderly patient, to justify interdisciplinary approaches to diagnostics, treatment and prevention of age-associated diseases of the oral cavity and maxillofacial region.

Materials and methods. The materials of the international interdisciplinary discourse on the problem of «Elderly patient: panorama of the challenges of modern dentistry» are summarized. The most urgent and not completely solved problems of modern gerodontology are highlighted based on the analysis of new and updated specialized scientific information, as well as generalization of the experience of own clinical observations in the provision of dental (medical) care to the elderly.

Results. Updated definitions of the aging process of the body are presented, its main patterns are revealed. The significance of determining the aging profile by organismal, molecular, cellular and genetic indicators is revealed. Promising laboratory parameters for assessing biological age / aging rate based on the analysis of oral fluid and cytological material of the oral epithelium are presented. The importance of intersystem interactions between a dentist and internists (therapists, cardiologists, dermatologists, neurologists, etc.) for the provision of effective and safe dental care to the elderly has been determined. New data on the nature of age-related changes in the hard dental tissues, periodontium, oral mucosa, oral oncopathology, as well as features of the manifestation, diagnosis and treatment of major age-associated oral diseases are disclosed.

Conclusions. The peculiarities of dental treatment of elderly patients are regulated taking into account the necessary volumes, time regulations, ergonomics, sanitary and antiepidemic regime, methods of conducting, used therapeutic agents and materials. The significance of the development of new interdisciplinary educational platforms on the problems of gerodontology for dentists of various profiles is determined.

Keywords. Age-associated diseases, elderly patient, aging, oncological awareness, interdisciplinary approaches.

ВВЕДЕНИЕ

Специалисты различного медицинского профиля, включая врачей-стоматологов, рассматривают возрастные изменения организма человека как значимую профессиональную проблему, требующую глубокого теоретического осмысления и особых практических (лечебно-диагностических и профилактических) подходов и междисциплинарных решений. Прогрессирующее нарастание доли лиц пожилого и старческого возраста среди населения большинства стран мира рассматривается не только как актуальная медицинская проблема, но и один из ведущих и долгосрочных социально-экономических и демографических трендов современности. Объективизируют проблему старения населения прогнозы ВОЗ, указывающие, что к 2050 г. доля лиц в возрасте старше 65 лет возрастет вдвое, до 1,5 млрд, и составит около 16,0 % всего населения планеты [1]. Не случайно акцентуация проблемы здорового старения и пути ее решения положены в основу ряда глобальных программ ВОЗ [2] и многих национальных проектов РФ (национальный проект «Демография», федеральный проект «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения» и др.) [3].

Клинико-патогенетические особенности структурно-функциональных и эстетически значимых изменений в полости рта (ПР) и челюстно-лицевой области (ЧЛО) у лиц пожилого и старческого возраста, рациональные подходы к диагностике, лечению и профилактике возраст-ассоциируемых стоматологических заболеваний обобщены в разделе геронтостоматологии, освоение которого требует от будущих врачей-стоматологов выработки особых профессиональных компетенций по оказанию различных видов стоматологической помощи

пожилым пациентам [4–8]. По-новому актуализируемые вопросы геронтостоматологии должны всесторонне рассматриваться на всех этапах постдипломного образования, в системе образовательных мероприятий НМО – с учетом обновленных отечественных и зарубежных теоретических разработок по проблеме старения организма и практических рекомендаций, выстроенных на междисциплинарной основе, совместно с врачами-геронтологами, кардиологами, терапевтами, клиническими фармакологами, неврологами, специалистами по лабораторной диагностике и др. Возможности успешной реализации подобного междисциплинарного образовательного подхода на международном уровне продемонстрированы в январе 2023 г. на международной научно-практической конференции врачей-стоматологов «Пожилой пациент: панорама задач современной стоматологии», организованной ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ (и.о. ректора – профессор А.С. Благоданова) совместно с Министерством здравоохранения Пермского края и Стоматологической ассоциацией России (СтАР, ПРАС в качестве регионального представителя), прошедшей при активном участии экспертов ведущих медицинских вузов Республики Узбекистан (Самаркандского государственного медицинского университета (ректор – профессор Ж.А. Ризаев), Ташкентского государственного стоматологического института (ректор – профессор Н.К. Хайдаров)). Новые знания и профессиональные компетенции по актуальным вопросам геронтостоматологии смогли получить более 800 врачей-стоматологов различного профиля, зубных врачей, кардиологов, терапевтов, организаторов здравоохранения из 137 городов и других населенных пунктов РФ, Республики Узбекистан, Республики Казахстан, Республики Беларусь и Республики Молдова.

Анализ материала докладов профильных экспертов (проф. О.С. Гилева, проф. Н.А. Козиолова, проф. М.А. Данилова, канд. мед. наук С.И. Рапекта, ПГМУ; проф. Ж.А. Ризаев, Самаркандский ГМУ; проф. О.Е. Бекжанова, Ташкентский государственный стоматологический институт; проф. Р.А. Салеев, Казанский ГМУ; проф. Ю.Л. Денисова, Белорусский ГМУ; доц. А.И. Постолаки, Медицинский и Фармацевтический университет «Николае Тестемицану»; проф. В.В. Базарный, проф. Ю.В. Мандра, УГМУ; проф. М.А. Амхадова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), разбор итогов прошедшего междисциплинарного дискурса и резолюции конференции легли в основу *цели исследования* – анализа ключевых стоматологических проблем пожилого пациента, обоснования междисциплинарных подходов к диагностике, лечению и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний ПР и ЧЛЮ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обобщены материалы 12 докладов ведущих специалистов стоматологического и медицинского профиля с выделением наиболее значимых тенденций современной геронто-стоматологии, основанных на анализе новой и обновленной профильной научной информации, а также обобщении опыта собственных клинических наблюдений при оказании стоматологической (медицинской) помощи лицам пожилого возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспертами обращается внимание, что, согласно обновленной (преимущественно в части периодизации молодого возраста) в 2022 г. классификации ВОЗ (WHO, 2022), к категории лиц пожилого возраста относят таковых в возрасте 60–74 лет, с 75 по 90 лет

длится старческий возраст, а возраст «90+» знаменует возраст долголетия. Определение старения как прогрессирующей с возрастом инволюции структуры и функции всех систем организма на молекулярном, клеточном и органном уровнях, приводящей к истощению физиологических резервов организма, нарастанию риска развития возраст-ассоциированной (чаще полисистемной) патологии, снижению качества жизни и, в конечном счете, к смерти, не потеряло своей актуальности и позволяет выделить четыре основные характеристики старения как процесса – закономерность, прогрессирование, генерализованный характер и необратимость [9; 10]. Вместе с тем во многих докладах подчеркивается, что усилия индивидуума и общества, включая медицинское сообщество, должны быть направлены на создание условий для активного долголетия, обеспечения «здоровой старости» и необходимого уровня качества жизни лиц пожилого и старческого возраста [11]. Представители уральской научной школы стоматологов (О.С. Гилева и соавт., ПГМУ; В.В. Базарный и соавт., УГМУ) подчеркнули значимость определения профиля старения пациента по организменным индикаторам старения (иммунным, метаболическим, гормоно- и витаминозависимым, обусловленным нарушениями микробиоты кишечника, связанным со снижением физической активности человека и др.), обосновали возможность их определения при планировании и оказании стоматологической помощи пожилым пациентам. Для осознанного понимания тонких механизмов состаривания тканей ПР и ЧЛЮ врачи-стоматологи в доступной форме получили новую информацию об основных клеточно-молекулярных маркерах старения (нестабильность генома и накопление повреждений ДНК; укорочение теломер, приводящее к дерегуляции апоптоза клетки; эпигенетические повреждения в виде нару-

шений метилирования ДНК, ремоделирования хроматина и др.; расстройства белкового гомеостаза с развитием протеотоксичности; нарушения нутритивного обмена, например, сигнальных путей инсулина и инсулиноподобного фактора роста; митохондриальная дисфункция, приводящая к окислительному стрессу с накоплением продуктов перекисного окисления липидов и др.; истощение пула стволовых клеток со снижением их числа и активности; нарушения межклеточных коммуникаций и клеточное старение (cell senescence) с блокадой клеточного цикла и изменением фенотипа клетки). Обозначено значение маркеров этих нарушений в так называемой SENS-диагностике (определении биологического возраста, интенсивности старения организма конкретного пациента) и выделении индивидуальных направлений «антивозрастной» (anti-age) омолаживающей терапии [12]. Для индикации проявления того или иного клеточно-молекулярного признака старения у пожилых лиц было предложено (В.В. Базарный и соавт.) исследование в слюне и сыворотке крови ряда лабораторных параметров (NT-proBNP, IGF-1, IL-6 и др.) [13; 14]. Механизмы старения тканей ПР и ЧЛЮ рассмотрены с учетом основных вариантов старения клетки (репликативного, онкоген-индуцируемого и стресс-индуцируемого преждевременного клеточного старения). Особое внимание (О.С. Гилева и соавт.) справедливо уделено разнонаправленным свойствам, «многоликой» активности стареющих (сенесцентных) клеток – СК). В то же время указано на их физиологическое защитное действие, значимое для оптимизации условий регенерации поврежденных тканей, проявления опухоль-супрессорных эффектов, очищения иммунной системы от СК [9]. Обозначены основные механизмы патологического влияния сенесцентных клеток, проявляющегося развитием хронического

иммунного воспаления, возраст-ассоциированных системных заболеваний (ИБС, остеоартроза, атеросклероза, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний и др.) и в реализации опухоль-стимулирующей активности.

С учетом всевозрастающей роли саливадиагностики отдельных форм системной и стоматологической патологии, из широкого спектра современных высокоинформативных методов, количественно определяющих превышение допустимых уровней биомаркеров старения в сыворотке крови и иных средах, для стоматологов может оказаться востребованным исследование отдельных показателей (уровень IL-4, IL-6, MDA (малоновового диальдегида), CASP3 (капсазы -3) и др.) в ротовой жидкости, а для оценки биологического возраста/темпов старения клеток и тканей организма (в том числе слизистой оболочки рта и пародонта) – успешно зарекомендовавший себя метод цитологического анализа клеток буккального эпителия с выявлением клеточных, ядерных, ядерных, цитоплазматических признаков (Ю.В. Мандра и соавт.) [15–18].

Врач-стоматолог, планирующий лечение пациента пожилого возраста, должен хорошо понимать, что скорость старения организма определяется многими факторами: образом жизни пациента (низкая/сниженная физическая и социальная активность, психоэмоциональное неблагополучие, когнитивные нарушения, разбалансированное питание, наличие вредных привычек и др.); условиями среды проживания (географическими; в домашних условиях, в доме престарелых, с необходимостью патронажа и т.д.); степенью сохранности системного здоровья при наличии системной (чаще полисистемной) патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома), опорно-двигатель-

ного аппарата (остеоартроз суставов, остеохондроз) и нейродегенеративных заболеваний; степенью компенсированности системной патологии; генетической предрасположенностью и др. Эти факторы следует внимательно анализировать при сборе анамнеза, назначении системной и местной терапии при планировании стоматологического лечения пожилых лиц с сочетанной системной патологией, причем с учетом возможных лекарственных взаимодействий и потенциала проявления побочных эффектов медикаментозной терапии в ПР и ЧЛО. В докладе специалиста кардиологического профиля (Н.А. Козиолова, ПГМУ) на конкретных клинических примерах, научных фактах и цифрах продемонстрировано значение междисциплинарных взаимодействий (кардиолог + стоматолог) при приеме пожилых пациентов. Внимание стоматологов обращено на ряд существенных особенностей пациентов пожилого возраста: пожилые не представляют однородную группу, а по многим характеристикам разнятся между собой, причем более, чем пациенты молодого возраста; у пожилых короче продолжительность жизни; хронологический возраст пожилого не соответствует сосудистому возрасту; у пожилых лиц факторы риска развития ССЗ не столь предсказуемы, как у лиц молодого возраста; у пожилых лиц на этапах лечения чаще и в более тяжелой форме проявляются побочные эффекты фармакотерапии (в том числе в ПР), а полипрагмазия повышает риск лекарственных взаимодействий, во многом снижающих прогнозируемую клиническую эффективность [19]. Особо внимание при приеме пожилых стоматологических пациентов, по мнению кардиологов, следует уделять лицам, страдающим наиболее распространенным ССЗ – артериальной гипертензией (АГ), которая у лиц этого возраста протекает с характерными клиническими особенностями (высокая солечувствительность, высокая частота изолиро-

ванной систолической АГ, высокая вариабельность АД и частоты ортостатической гипотонии, высокая частота «гипертонии белого халата», частое сочетание АГ с когнитивными нарушениями, частое применение препаратов группы НПВС). Все эти особенности должен учитывать врач-стоматолог, ведущий прием пациентов пожилого возраста, проводя мониторинг АД до, на этапах и по завершению лечения, создавая комфортные условия для стоматологического приема, работая с максимальной эмпатией, оснащая соответствующими препаратами «аптечку скорой помощи», владея методиками оказания экстренной помощи, схемами маршрутизации пациента и т.д. Полезна и практически востребована информация об условной дифференциации пожилых пациентов на «крепких» и «хрупких», с симптомами старческой астении, проявляющейся у 10,4 % лиц старше 65 лет и 51,5 % лиц старше 75 лет [20].

В последние годы особый вклад в утяжеление и изменение структуры системной патологии у лиц пожилого возраста внесла новая короновирусная инфекция (COVID-19), причем многие формы COVID-19-ассоциированной патологии полости рта вирусного, бактериального, грибкового и лекарственного генеза потребовали от врачей-стоматологов особых лечебно-диагностических подходов, а также организации дистанционного мониторинга за состоянием стоматологического здоровья у лиц с хроническими заболеваниями СОР с высоким риском озлокачивания [21–25].

Профессиональный кругозор врачей-стоматологов расширен новыми данными о перспективных и уже применяемых технологиях, средствах и методиках замедления старения организма: прием сенолитиков, элиминирующих сенесцентные клетки (природных антиоксидантов типа физетина, кверцетина и пиперлонгумина, токоτριенолов); прием сеностатилов, нейтрализи-

зующих комплекс провоспалительных факторов (SASP), секретируемых СК (рапамицина); терапии стволовыми клетками; назначения сбалансированной диеты и дозированных физических нагрузок, исключения вредных привычек и повышения комплаентности к назначаемой системной терапии (О.С. Гилева и соавт.).

Закономерен интерес врача-стоматолога к новой и обновленной информации о возрастных изменениях органов и тканей ПР и ЧЛЮ (О.С. Гилева и соавт., ПГМУ; Ю.В. Мандра и соавт., УГМУ; Р.А. Салеев и соавт., Казанский ГМУ; Д.А. Ризаев, А.И. Хазратов, Самаркандский ГМУ; О.Е. Бекжанова, Ташкентский ГСИ; А.И. Постолаки, Медицинский и фармацевтический университет «Николае Тестемицану»; Ю.Л. Денисова и соавт., Белорусский ГМУ; М.А. Амхадова и соавт., МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского; С.И. Рапекта и соавт., ПГМУ; М.А. Данилова и соавт., ПГМУ), определяющих особенности стоматологического лечения патологии твердых тканей зуба (ТТЗ) и зубных рядов, пародонта, слизистой оболочки рта (СОР), височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС), слюнных желез (СЖ) у лиц пожилого возраста.

Практикующему врачу-стоматологу следует помнить, что истончение и уплощение рельефа окклюзионной и апроксимальных поверхностей зуба [26], нарастание хрупкости и снижение трещиностойкости, а также повышение минерализации эмали способствуют появлению на ней линейных и абфракционных дефектов, требуют изменения технологий композитной реставрации и инфильтрационного лечения, обосновывают необходимость рационализации программ гигиены полости рта (ГПР) (О.С. Гилева и соавт.; А.И. Постолаки; Ю.В. Мандра и соавт.). С возрастом в структуре патологии ТТЗ нарастает частота заболеваний некариозного происхождения (патологической стираемости, клиновидных

дефектов (Ж.А. Ризаев и О.Е. Бекжанова; Ю.В. Мандра и соавт.) [27; 28].

Возрастные изменения физико-механических свойств и химического состава дентина проявляются нарушением минерализации, снижением устойчивости к механическим нагрузкам, усилением апоптоза одонтобластов, облитерацией дентинных канальцев, клинически проявляющейся снижением чувствительности зубов к внешним раздражителям, что в целом вносит коррекцию в алгоритм отдельных методик консервативно-профилактического лечения зубов. Развивающиеся параллельно изменения структуры и свойств цемента зуба (снижение жизнеспособности цемтоцитов) у подавляющего большинства пожилых лиц создают условия для развития кариеса корня (КК), прогрессирующего на фоне неадекватной ГПР, повреждения ТТЗ острыми краями некачественных зубных протезов, изменения состава и свойств микробной биопленки в прикорневых участках. Выбор метода лечения КК (неинвазивный, малоинвазивный) и используемых материалов (38 % раствор диаминфтористого серебра, нано- или микронаполненные жидкотекучие композиты, стеклоиономерные цементы и их модификации, компомеры, амальгама и др.) определяется в основном глубиной и топографией дефекта (О.С. Гилева и соавт.; Ю.В. Мандра и соавт.).

Возрастные изменения пульпы зуба протекают по типу репликативного старения, проявляются фиброзированием волокон, снижением числа и пролиферативной способности стволовых клеток, облитерацией сосудов, образованием различных форм калькосферитов. Клинически это может проявляться развитием хронического пульпита, связанного с образованием дентиклей или петрификатов, деформацией полости зуба и связанными с этим проблемами эндодонтического лечения. Сохраняют значи-

мость рекомендации по преимущественно хирургическому (ампутационному или экстирпационному) методу лечения пульпита с проведением рациональной местной анестезии с учетом системного здоровья и медикаментозного сопровождения системных заболеваний у пожилого пациента.

Полезная информация для врачей-стоматологов пародонтологического приема касается возрастных изменений пародонтального комплекса (Ю.Л. Денисова), клинических особенностей ВЗП у пожилых пациентов, роли пародонтита в генезе ряда системных возраст-ассоциированных заболеваний. Старение тканей пародонтального комплекса чаще проявляется атрофией эпителия, снижением пролиферации клеток, фиброзированием волокон субэпителиальных структур, атеросклеротическими изменениями в сосудах, атрофией и остеопорозом костной ткани челюстей, нарушением костного ремоделирования и способности стволовых клеток к остеогенной и одонтогенной дифференцировке, снижением жизнеспособности одонтобластов и цементацитов. В атрофированном эпителии десны нарастает число сенесцентных клеток, Т- и В-клеток памяти, снижается пул наивных и регуляторных Т- и В-лимфоцитов, на его поверхности изменяется видовой состав микрофлоры зубного налета, что в целом определяет особенности течения ВЗП у лиц пожилого возраста – быстрое прогрессирование, сниженная скорость репарации поврежденных тканей, частое развитие рецессии десны с обнажением цемента корня и развитием КК. Пародонтит у пожилого пациента справедливо рассматривается как болезнь, ассоциированная с риском развития сахарного диабета (на 86 %), ревматоидного артрита (на 69 %), АГ, атеросклероза, болезни Альцгеймера, депрессии [29; 30], поэтому столь значимо своевременное лечение (в том числе с использованием клеточных техноло-

гий) и поддерживающая пародонтальная терапия ВЗП у лиц старше 65 лет [31]. Врачи-стоматологи, ознакомленные с ключевыми клеточно-молекулярными биомаркерами старения, осознанно воспринимают новую информацию о том, что наличие и прогрессирование ВЗП у пожилых приводит к укорочению теломер в хромосомах клеток, что, в свою очередь, способствует прогрессированию процесса старения организма в целом [32].

Несостоятельность или низкое качество консервативно-профилактической стоматологической помощи лицам старшего и пожилого возраста, их низкая приверженность к поддержанию стоматологического здоровья – в числе основных факторов риска развития возраст-ассоциированной адентии (полной или неполной), приводящей к последовательному снижению стоматологических составляющих качества жизни пожилого пациента и в конечном счете – к перестройке основных органотканевых комплексов ПР, включая ВНЧС (Р.А. Салеев соавт.; М.А. Амхадова и соавт.) [33–36]. Развивающиеся в ВНЧС с возрастом дистрофические и воспалительные изменения требуют своевременной комплексной диагностики и лечения (М.А. Данилова и соавт.). Очевидно, что потребности в оказании различных видов ортопедической стоматологической помощи, увеличивающиеся с возрастом, будут существенно нарастать по мере прогнозируемого состаривания любой популяции. Планирование и проведение зубного протезирования по поводу отсутствия зубов у пожилого пациента должно предполагать междисциплинарное взаимодействие со стоматологами терапевтического/хирургического/ортодонтического профиля, а также с врачами-интернистами (Р.А. Салеев и соавт.; М.А. Амхадова и соавт.) [37; 38].

Врачи-стоматологи из практики знают, насколько уязвима к действию общих и ме-

стных факторов риска слизистая оболочка рта пожилого пациента. Практический опыт специалистов в области патологии СОР и постоянно обновляющаяся научная информация по этой проблематике [39–46] убедительно свидетельствуют, что пожилой возраст – время максимальной частоты выявления и клинической манифестации многих возраст-ассоциированных заболеваний СОР: травматических поражений (чаще в форме травматических язв, различных проявлений протезных стоматитов); грибковых поражений (чаще в форме ангулярного хейлита, кандидозного стоматита у носителей зубных протезов или у пациентов на фоне нерациональной антибактериальной или гормональной системной терапии); заболеваний СОР с высоким риском озлокачествления (все формы негомогенной лейкоплакии, пролиферативная веррукозная лейкоплакия, эритроплакия, эрозивно-язвенные/гиперкератотические проявления красного плоского лишая на СОР, актинический хейлит); лихеноидных реакций СОР на отдельные медикаментозные препараты, конструкционные материалы, средства ГПР; заболеваний языка различного генеза, включая ромбовидный и десквамативный глоссит, фиссурный, лакированный язык и сублингвальный варикоз; старческого меланохромотоза СОР (О.С. Гилева и соавт.; Ж.А. Ризаев и О.Е. Бекжанова). Врачам-стоматологам и врачам-интернистам окажется необходимой информация, что у пожилых лиц с сочетанной патологией сердечно-сосудистой, нейроэндокринной и пищеварительной систем нередко проявляются особые сенсорно-болевые и сенсорно-парестетические феномены по типу глоссалгии, глоссодинии, синдрома «пылающего рта», ксеростомии различной степени выраженности, а на СОР могут манифестировать медикаментозно-обусловленные язвенные или гиперпластические поражения, часто – по типу муко-пародонтальных форм [47]. Воз-

раст-зависимые заболевания СОР, как правило, отличаются хроническим течением и резистентностью к традиционной терапии, эффективной у лиц молодого возраста. Соответственно патогенетическим особенностям развития у лиц пожилого возраста лечение сочетанных поражений СОР и внутренних органов должно планироваться и проводится на междисциплинарной основе, с привлечением специалистов соответствующего медицинского профиля на этапах диагностики, лечения, диспансерного наблюдения [30; 48]. При выборе средств и методов лечения заболеваний СОР у пожилого пациента предпочтение следует отдавать атравматичным методикам, использованию методов биотерапии (фаго-, фито-, бальнеотерапии), светотерапии (низкоинтенсивного лазерного излучения), рациональной ГПР (индивидуальной и профессиональной) с проявлением необходимой терапевтической эффективности и максимальной безопасности для тканей полости рта.

Пожилым возраст пациента для врача-стоматолога любого профиля – это повод проявить максимальную онконастороженность [49; 50], ведь практически у 90 % больных с плоскоклеточной карциномой СОР возраст превышает 65 лет [51]. Заболеваемость и смертность от рака орофарингеальной зоны (несмотря на хорошо «визуализируемую» локализацию!) растет у населения большинства стран мира, в полной мере это относится к населению Республики Узбекистан (Ж.А. Ризаев и А.И. Хазратов). Для каждой популяционной группы больных раком ПР можно выделить особенные, характерные для конкретной территории проживания факторы онкогенного риска, однако к числу доминирующих всегда относят: возраст старше 40 лет, мужской пол, курение в различных его вариациях, употребление алкоголя, несбалансированное питание, действие профвредностей, иммунодефицитные со-

стояния различного генеза, а также наличие в анамнезе той или иной формы патологии СОР с высоким риском озлокачествления (лейкоплакия, красный плоский лишай СОР и др.) [52; 53]. В контексте последнего неизмеримо возрастает роль оппортунистического онкоскрининга, который должен уметь проводить врач-стоматолог любого профиля при первичном и повторных приемах пожилого пациента, использование дополнительных методов диагностики, дифференциальной диагностики потенциально злокачественных поражений СОР, своевременное и рациональное лечение больных с обязательным диспансерным наблюдением. При выявлении хронической эрозивно-язвенной или гиперкератотической патологии СОР врач-стоматолог должен хорошо ориентироваться в клинических факторах онкогенного риска: обнаружение у пациентки женского пола, некурящего лица, с локализацией очага поражения на разных (особенно боковых!) поверхностях языка и в подъязычной области, размером более 200 мм², красного цвета, особенно при присоединении грибковой и папилломавирусной инфекции. Высокие клинические компетенции врача-стоматолога не исключают решающей роли биопсии с последующим гистологическим исследованием для окончательной постановки диагноза. В любой государственной системе оказания медицинской помощи возрастает роль построения и реализации региональных моделей маршрутизации стоматологических пациентов с подозрением на озлокачествление.

В структуре онкопатологии у лиц пожилого возраста доминируют (до 45 %) опухоли слюнной железы и слюннно-каменная болезнь, развивающаяся на фоне возрастной ксеростомии и системных нарушений обмена. Чаще (до 80 %) опухолевый процесс поражает околоушную слюнную железу. Морфологически опухоли слюнных желез у гос-

питализированных пожилых пациентов чаще (57,5 %) верифицируется как аденома (плеоморфная, мономорфная) и аденолимфома (17,8 %), а у 10,9 % обнаруживаются злокачественные опухоли слюнных желез. На конкретных клинических примерах продемонстрирована важность междисциплинарного подхода к диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний слюнных желез у пожилых пациентов, планированию хирургического лечения на стационарном этапе (С.И. Рапекта и соавт.).

Выводы

Полученная по результатам междисциплинарного дискурса «Пожилый пациент: панорама задач современной стоматологии» информация для врачей-стоматологов РФ и стран ближнего зарубежья регламентирует необходимость планирования стоматологического лечения (его объемов, временного регламента, эргономики, санэпидрежима, использования методик проведения, лечебных средств и материалов и др.) с учетом социально-психологических особенностей пациента возраста «65+» (возможные когнитивные расстройства – от легких до выраженных вплоть до деменции; интеллектуальная ригидность, ограничение подвижности, нарушения мелкой моторики, проявления старческой астении у «хрупких пациентов», психологические расстройства, связанные с изменением привычного образа жизни, понесенными жизненными утратами, проблемами приобретения новых знаний, низкой мотивированностью к поддержанию здоровья и т.д.). Все лечебно-диагностические и профилактические процедуры на стоматологическом приеме пожилого пациента должны проводиться с учетом состояния системного здоровья, после полноценного сбора общеклинического, медикаментозного, аллергологического, стоматологического

анамнеза, на фоне стабилизации общего состояния. При наличии возможностей и показаний часть лечебно-профилактических процедур целесообразно проводить в режиме домашней терапии (после обучения пожилого пациента или членов его семьи). В итоговой резолюции конференции подчеркнута значимость разработки и повсеместной реализации новых междисциплинарных образовательных программ и практических курсов по проблемам геронтостоматологии для врачей-стоматологов различного профиля.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). World Population Prospects 2022: Summary of Results. UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3, available at: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>.
2. Decade of healthy ageing: baseline report. Geneva: World Health Organization; 2020, available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017900>.
3. Паспорт федерального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения» 2019–2024 гг., available at: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/3>
4. Афанасьева С.С., Гринин В.М., Аббаев З.М. Обеспечение комплексности оказания стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста в условиях врачебной преемственности. Вестник Медицинского стоматологического института 2014; 28 (1): 17–22.
5. Иорданишвили А.К. В помощь практическому врачу Геронтостоматология: от науки к клинической медицине (обзор). Эндодонтия Today 2020; 18 (3): 71–77. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-3-71-77.
6. Петрова Т.Г., Зверева Т.В., Бородин Н.Б., Покатова Е.Е. Стоматологический статус и показатели качества жизни у лиц пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии 2017; 30 (3): 390–393.
7. Гуцин В.В., Воробьев М.В., Мосеева М.В. Организационные аспекты стоматологической помощи пациентам пожилого и старческого возраста с полиморбидной патологией. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2022; 4: 436–451.
8. Федорова Н.С., Салеев Р.А. Комплексное изучение стоматологической ортопедической заболеваемости людей пожилого возраста и способы ее устранения. Проблемы стоматологии 2021; 17 (3): 126–131.
9. Rodier F., Campisi J. Four faces of cellular senescence. J Cell Biol. 2011; 192 (4): 547–56. Doi: 10.1083/jcb.201009094. PMID: 21321098; PMCID: PMC3044123.
10. Davalli P., Mitic T., Caporali A., Lauriola A., D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 3565127. DOI: 10.1155/2016/3565127. PMID: 27247702; PMCID: PMC4877482.
11. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022, available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/worldhealthstatistics_2022.pdf.
12. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039. PMID: 23746838; PMCID: PMC3836174.
13. Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В., Полушина Л.Г., Григорьев С.С., Еловикова Т.М., Светлакова Е.Н., Жегалина Н.М. Взаимосвязь клинических стоматологических возраст-ассоциированных синдромов и некоторых предикторов ста-

рения в полости рта. Пародонтология 2022; 27 (1): 74–79.

14. Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мозговая Л.А., Сивак Е.Ю., Белева Н.С., Кривцов А.В., Поздин Н.В. NT-proBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63 (3): 164–168.

15. Седов Е.В., Линькова Н.С., Козлов К.Л., Кветная Т.В., Коновалов С.С. Буккальный эпителий как объект оценки биологического возраста и темпа старения организма. Успехи геронтологии 2013; 26 (4): 610–613.

16. Hopf N.B., Danuser B., Bolognesi C., Wild P. Age related micronuclei frequency ranges in buccal and nasal cells in a healthy population. Environ Res. 2020; 180: 108824. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108824. PMID: 31634720.

17. Базарный В.В., Мандра Ю.В., Сиденкова А.П., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Семенцова Е.А., Светлакова Е.Н., Насретдинова Н.Ю., Котикова А.Ю. Возрастные особенности буккального эпителия практически здоровых людей. Клиническая лабораторная диагностика 2022; 67 (6): 345–349. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349.

18. Бекжанова О., Алимова Д. Сравнительный анализ цитогенетических изменений клеток буккального эпителия у пациентов с рубцующейся формой хронического рецидивирующего афтозного стоматита с различной наследственной отягощенностью. Stomatologiya 2020; 80 (3): 15–18.

19. Pedro-Botet J., Climent E., Chillarón J.J., Toro R., Benaiges D., Flores-Le Roux J.A. Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. J Geriatr Cardiol. 2015; 12 (4): 431–8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.016. PMID: 26345308; PMCID: PMC4554788.

20. Castell M.V., Sánchez M., Julián R., Queipo R., Martín S., Otero Á. Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: implications for primary care.

BMC Fam Pract. 2013; 14: 86. DOI: 10.1186/1471-2296-14-86. PMID: 23782891; PMCID: PMC3691628.

21. Гилева О.С., Либик Т.В., Гибадуллина Н.В., Сивак Е.Ю., Гавриленко М.С., Белева Н.С., Задорина И.И. Ключевые стоматологические проблемы периода пандемии COVID-19: мониторинг состояния стоматологического здоровья у пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Стоматология 2021; 100 (6–2): 8–15.

22. Гилева О.С., Фельдблюм И.В., Либик Т.В., Байдаров А.А., Сметанин Д.Г., Чупракова Е.В., Сивак Е.Ю., Сюткина Е.С. Ключевые стоматологические проблемы периода пандемии COVID-19: междисциплинарная платформа. Стоматология детского возраста и профилактика 2021; 21 (1): 61–65.

23. Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В., Полушина Л.Г., Григорьев С.С., Еловицова Т.М., Жегалина Н.М., Светлакова Е.Н., Котикова А.Ю. Клинические и цитологические особенности стоматологических проявлений новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 у пациентов старших возрастных групп. Проблемы стоматологии 2022; 18 (2): 80–86.

24. Азнагулов А.А., Акмалова Г.М., Гилева О.С., Гимранова И.А. Особенности стоматологического здоровья после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Dental Forum 2022; 87 (4): 10–11.

25. Ризаев Ж.А., Кушаков Б.Ж., Рустамова Д.А., Зейнитдинова З.А. Проявления коронавирусной инфекции SARS-COV-2 в полости рта. Журнал биомедицины и практики 2022; 7 (2): 102–107.

26. Постолаки А. Восстановление межзубных контактных пунктов при кариозном поражении боковых зубов. Curierul Medical 2008; 301 (1): 7–16.

27. Бекжанова О.Е., Эгамбердиев У.А. Частота встречаемости кариеса зубов у взрослого населения г. Ташкента. Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия 2022; 1 (2): 48–52.
28. Копбаева М.Т., Манан А.Е. Современные факторы риска возникновения некариозных поражений. Валеология: здоровье, болезнь, выздоровление 2022; 2: 231–234.
29. Chan A.K. Y., Tamrakar M, Jiang C.M., Lo E.C. M., Leung K.C. M., Chu C.H. Common Medical and Dental Problems of Older Adults: A Narrative Review. Geriatrics (Basel) 2021; 6 (3): 76. DOI: 10.3390/geriatrics6030076. PMID: 34449647; PMCID: PMC8395714.
30. Ризаев Ж.А., Агабабян И.Р. Связь заболеваний пародонта с острым коронарным синдромом (литературный обзор). Журнал биомедицины и практики 2022; 7 (4): 252–262.
31. Рубникович С.П., Волотовский И.Д., Денисова Ю.Л., Андреева В.А., Квачева З.Б., Панасенкова Г.Ю., Новик Т.П. Клеточные технологии в лечении пациентов с рецессией десны. Стоматолог 2018; 3: 44–49.
32. Nguyen L.M., Chon J.J., Kim E.E., Cheng J.C., Ebersole J.L. Biological Aging and Periodontal Disease: Analysis of NHANES (2001–2002). JDR Clin Trans Res. 2022; 7 (2): 145–153. DOI: 10.1177/2380084421995812
33. Строганова А.Г., Амхадова М.А., Александрова О.Ю., Сойхер М.Г., Сойхер М.И. Опыт реализации программы бесплатного зубопротезирования для жителей Московской области. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2020; 5–6: 45–50.
34. Салеев Р.А., Федорова Н.С., Викторов В.Н., Салеев Н.Р. Изучение частоты применения зубопротезных конструкций, установленных пациентам пожилого и старческого возраста, в структуре стоматологической ортопедической помощи. Клиническая стоматология 2022; 25 (2): 120–125.
35. Федорова Н.С., Салеев Р.А., Викторов В.Н. Взаимосвязь показателей качества жизни и видов дефектов зубных рядов у пациентов пожилого и старческого возраста. Проблемы стоматологии 2020; 16 (1): 164–170.
36. Назукин Е.Д., Яков А.Ю., Городилова Е.А., Гилева О.С., Либик Т.В. Сравнительная оценка эффективности различных методик лечения пациентов с частичными и полным дефектами зубных рядов по стоматологическим показателям качества жизни («Профиль влияния стоматологического здоровья», ОНIP-49-RU). Стоматология для всех 2015; 2: 14–18.
37. Данилова М.А., Ишимурзин П.В. Прогнозирование развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с зубочелюстными аномалиями. Пермский медицинский журнал 2021; 38 (3): 41–47.
38. Либик Т.В., Гилева О.С., Куклина Е.А., Куклин Н.С., Рогожников А.Г. Мукопародонтальные поражения: совершенствование ортопедического стоматологического лечения с учетом исходных показателей здоровья полости рта пациентов. Стоматология 2021; 100 (6–2): 22–28.
39. Гилева О.С., Либик Т.В., Позднякова А.А., Гибадуллина Н.В., Сюткина Е.С., Коротин С.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения. Dental Forum 2019; 72 (1): 27–36.
40. Гилева О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (6): 61–72.
41. Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Мушегян П.А. Травматические поражения слизистой оболочки полости рта у людей старших возрастных групп: встречаемость, последствия и лечение. Успехи геронтологии 2021; 34 (2): 226–231. DOI: 10.34922/AE.2021.34.2.006.

42. *Lynge Pedersen A.M., Nauntofte B., Smidt D., Torpet L.A.* Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis.* 2015; 21 (6): 721–729. DOI: 10.1111/odi.12337

43. *Josefina Angulo-Núñez J., Rodríguez-Archilla A.* Lesiones de la mucosa bucal en pacientes de Mérida, Venezuela. *Invest Clin.* 2015; 56 (4): 367–376.

44. *Jainkittivong A., Aneksuk V., Langlais R.P.* Oral mucosal lesions in denture wearers. *Gerodontology* 2010; 27 (1): 26–32. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2009.00289.x

45. *Cueto A., Martínez R., Niklander S., Deichler J., Barraza A., Esguep A.* Prevalence of oral mucosal lesions in an elderly population in the city of Valparaiso, Chile. *Gerodontology* 2013; 30 (3): 201–206. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2012.00663.x

46. *Radwan-Oczko M., Bandosz K., Rojek Z., Owczarek-Drabińska J.E.* Clinical Study of Oral Mucosal Lesions in the Elderly-Prevalence and Distribution. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (5): 2853. DOI: 10.3390/ijerph19052853

47. *Гилева О.С., Кошкин С.В., Либик Т.В., Городилова Е.А., Халявина И.Н.* Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай. *Пародонтология* 2017; 22 (3): 9–14.

48. *Городилова Е.А., Гилева О.С., Кошкин С.В., Халявина И.Н.* Междисциплинарные подходы к комплексному лечению больных с распространенным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки рта: роль протетического лечения. *Вятский медицинский вестник* 2016; 52 (4): 20–26.

49. *Gileva O.S., Libik T.V., Danilov K.V.* Oral precancerous lesions: Problems of early detection and oral cancer prevention. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020019. DOI: 10.1063/1.4960238

50. *Gileva O., Libik T., Mudrova O., Redinova T.* Oral cancer awareness among aged patients with chronic oral mucosal diseases in Russian Federation. *BIO Web Conf.* 2020; 22: 01027. DOI: DOI: 10.1051/bioconf/20202201027

51. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021; 239.

52. *Ризаев Ж.А., Хазратов А.И., Иорданнишвили А.К.* Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки жевательного аппарата при экспериментальном канцерогенезе. *Российский стоматологический журнал* 2021; 25 (3): 225–231.

53. *Халявина И.Н., Гилева О.С., Либик Т.В., Кошкин С.В., Кукулина Е.А., Кукулин Н.С.* Оценка эффективности комплексной стоматологической реабилитации пациентов с отдельными формами предрака полости рта. *Эндодонтия Today* 2019; 17 (3): 13–16.

REFERENCES

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). *World Population Prospects 2022: Summary of Results.* UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3, available at: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>.

2. Decade of healthy ageing: baseline report. Geneva: World Health Organization; 2020, available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017900>.

3. Passport of the federal project "Development and implementation of the program of systemic support and improvement of the quality of life of older citizens" 2019–2024., available at: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/3> (in Russian).

4. Afanas'eva S.S., Grinin V.M., Abaev Z.M. Ensuring the comprehensive provision of dental care to elderly and senile persons in the conditions of medical succession. *Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta* 2014; 28 (1): 17–22 (in Russian).
5. Iordanishvili A.K. For support of a practical doctor Gerontostomatology: from science to clinical medicine (review). *Endodontiya Today* 2020; 18 (3): 71–77. DOI 10.36377/1683-2981-2020-18-3-71-77 (in Russian).
6. Petrova T.G., Zvereva T.V., Borodina N.B., Pokatova E.E. Dental status and quality of life indicators in elderly and senile persons. *Uspekhi gerontologii* 2017; 30 (3): 390–393 (in Russian).
7. Gushchin V.V., Vorob'ev M.V., Moseeva M.V. Organizational aspects of dental care for elderly and senile patients with polymorbid pathology. *Sovremennye problemy zdavookbranieniya i meditsinskoy statistiki* 2022; 4: 436–451 (in Russian).
8. Fedorova N.S., Saleev R.A. Comprehensive study of prosthodontic morbidity of elderly people and ways of its elimination. *Problemy stomatologii* 2021; 17 (3): 126–131 (in Russian).
9. Rodier F., Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol.* 2011; 192 (4): 547–56. DOI: 10.1083/jcb.201009094.
10. Davalli P., Mitic T., Caporali A., Lauriola A., D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 3565127. DOI: 10.1155/2016/3565127.
11. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022, available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/worldhealthstatistics_2022.pdf.
12. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153 (6): 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
13. Sementsova E.A., Mandra Yu. V., Bazarnyy V.V., Polushina L.G., Grigor'ev S.S., Elovikova T.M., Svetlakova E.N., Zhegalina N.M. The relationship of clinical oral age-associated syndromes and some predictors of aging in the oral cavity. *Parodontologiya* 2022; 27 (1): 74–79 (in Russian).
14. Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Mozgovaya L.A., Sivak E.Yu., Beleva N.S., Kriutsov A.V., Pozdin N.V. NT-proBNP in saliva and blood serum in normal condition and periodontitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2018; 63 (3): 164–168 (in Russian).
15. Sedov E.V., Lin'kova N.S., Kozlov K.L., Kvetnaya T.V., Konovalov S.S. Buccal epithelium as an object of assessment of biological age and the rate of aging of the body. *Uspekhi gerontologii* 2013; 26 (4): 610–613 (in Russian).
16. Hopf N.B., Danuser B., Bolognesi C., Wild P. Age related micronuclei frequency ranges in buccal and nasal cells in a healthy population. *Environ Res.* 2020; 180: 108824. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108824. PMID: 31634720.
17. Bazarnyy V.V., Mandra Yu.V., Sidenkova A.P., Polushina L.G., Maksimova A. Yu., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Nasretdinova N.Yu., Kotikova A. Yu. Age-related features of buccal epithelium of practically healthy people. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2022; 67 (6): 345–349. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349 (in Russian).
18. Bekzhanova O., Alimova D. Comparative analysis of cytogenetic changes in buccal epithelial cells in patients with a scarring form of chronic recurrent aphthous stomatitis with various hereditary burdens. *Stomatologiya* 2020; 80 (3): 15–18 (in Russian).
19. Pedro-Botet J., Climent E., Chillarón J.J., Toro R., Benaiges D., Flores-Le Roux J.A. Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2015; 12 (4): 431–8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.016.

20. Castell M.V., Sánchez M., Julián R., Queipo R., Martín S., Otero Á. Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: implications for primary care. *BMC Fam Pract.* 2013; 14: 86. DOI: 10.1186/1471-2296-14-86.
21. Gileva O.S., Libik T.V., Gibadullina N.V., Sivak E. Yu., Gavrilenko M.S., Beleva N.S., Zadorina I.I. Key dental problems of the COVID-19 pandemic period: monitoring of dental health in patients with chronic diseases of the oral mucosa. *Stomatologiya* 2021; 100 (6–2): 8–15 (in Russian).
22. Gileva O.S., Fel'dblyum I.V., Libik T.V., Baydarov A.A., Smetanin D.G., Chuprakova E.V., Sivak E. Yu., Syutkina E.S. Key dental problems of the COVID-19 pandemic period: an interdisciplinary platform. *Stomatologiya det-skogo vozrasta i profilaktika* 2021; 21 (1): 61–65 (in Russian).
23. Sementsova E.A., Mandra Yu. V., Bazarmy V.V., Polushina L.G., Grigor'ev S.S., Elovikova T.M., Zbegalina N.M., Svetlakova E.N., Kotikova A. Yu. Clinical and cytological features of dental manifestations of the new coronavirus infection SARS-COV-2 in patients of older age groups. *Problemy stomatologii* 2022; 18 (2): 80–86 (in Russian).
24. Aznagulov A.A., Akmalova G.M., Gileva O.S., Gimranova I.A. Features of dental health after a coronavirus infection COVID-19. *Dental Forum* 2022; 87 (4): 10–11 (in Russian).
25. Rizaev Zh. A., Kushakov B. Zh., Rustamova D.A., Zeynitdinova Z.A. Manifestations of SARS-COV-2 coronavirus infection in the oral cavity. *Zhurnal biomeditsiny i praktiki* 2022; 7 (2): 102–107 (in Russian).
26. Postolaki A. Restoration of interdental contact points in case of carious lesion of lateral teeth. *Curierul Medical.* 2008; 301 (1): 7–16 (in Russian).
27. Bekzhanova O.E., Egamberdiev U.A. Frequency of occurrence of dental caries in the adult population of Tashkent. *Integrativnaya stomatologiya i chelyustno-litsevaya khirurgiya* 2022; 1 (2): 48–52 (in Russian).
28. Kopbaeva M.T., Manap A.E. Modern risk factors for non-carious lesions. *Valeologiya: Zdorov'e, Bolezn', Vyzdorovlenie* 2022; 2: 231–234 (in Russian).
29. Chan A.K. Y., Tamrakar M., Jiang C.M., Lo E.C. M., Leung K.C. M., Chu C.H. Common Medical and Dental Problems of Older Adults: A Narrative Review. *Geriatrics (Basel)* 2021; 6 (3): 76. DOI: 10.3390/geriatrics6030076. PMID: 34449647; PMCID: PMC8395714.
30. Rizaev Zh. A., Agababyan I.R. The relationship of periodontal diseases with acute coronary syndrome (literature review). *Zhurnal biomeditsiny i praktiki* 2022; 7 (4): 252–262 (in Russian).
31. Rubnikovich S.P., Volotovskiy I.D., Denisova Yu. L., Andreeva V.A., Kvacheva Z.B., Panasenkov G. Yu., Novik T.P. Cellular technologies in the treatment of patients with gum recession. *Stomatolog* 2018; 3: 44–49 (in Russian).
32. Nguyen L.M., Chon J.J., Kim E.E., Cheng J.C., Ebersole J.L. Biological Aging and Periodontal Disease: Analysis of NHANES (2001–2002). *JDR Clin Trans Res.* 2022; 7 (2): 145–153. DOI: 10.1177/2380084421995812.
33. Stroganova A.G., Amkbadova M.A., Aleksandrova O.Yu., Soykher M.G., Soykher M.I. Experience in implementing a free dental prosthetics program for residents of the Moscow region. *Problemy standartizatsii v zdravook-braneni* 2020; 5–6: 45–50 (in Russian).
34. Saleev R.A., Fedorova N.S., Viktorov V.N., Saleev N.R. Study of the frequency of use of prosthodontic structures installed in elderly and senile patients in the structure of dental orthopedic care. *Klinicheskaya stomatologiya* 2022; 25 (2): 120–125 (in Russian).
35. Fedorova N.S., Saleev R.A., Viktorov V.N. The relationship of quality of life indicators and types of dentition defects in elderly and senile

patients. *Problemy stomatologii* 2020; 16 (1): 164–170 (in Russian).

36. Nazukin E.D., Yakov A.Yu., Gorodilova E.A., Gileva O.S., Libik T.V. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of treatment of patients with partial and complete defects of dentition according to dental quality of life indicators ("Dental Health Impact Profile", OHIP-49-RU). *Stomatologiya dlya vsekh* 2015; 2: 14–18 (in Russian).

37. Danilova M.A., Ishmurzin P.V. Prediction of the development of temporomandibular joint dysfunction in patients with dental anomalies. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2021; 38 (3): 41–47 (in Russian).

38. Libik T.V., Gileva O.S., Kuklina E.A., Kuklin N.S., Rogozhnikov A.G. Mucoperiodontal lesions: improvement of orthopedic dental treatment taking into account the initial indicators of oral health of patients. *Stomatologiya* 2021; 100 (6–2): 22–28 (in Russian).

39. Gileva O.S., Libik T.V., Pozdnyakova A.A., Gibadullina N.V., Syutkina E.S., Korotin S.V. Oral mucosal diseases: methods of diagnosis and treatment. *Dental Forum* 2019; 72 (1): 27–36 (in Russian).

40. Gileva O.S. Conservative and preventive dentistry: modern trends. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 35 (6): 61–72 (in Russian).

41. Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Mushegyan P.A. Traumatic lesions of the oral mucosa in older age groups: occurrence, consequences and treatment. *Uspekhi gerontologii* 2021; 34 (2): 226–231. DOI 10.34922/AE.2021.34.2.006 (in Russian).

42. Lynge Pedersen A.M., Nauntofte B., Smidt D., Torpet L.A. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis.* 2015; 21 (6): 721–729. DOI: 10.1111/odi.12337.

43. Josefina Angulo-Núñez J., Rodríguez-Archilla A. Lesiones de la mucosa bucal en pa-

cientes de Mérida, Venezuela. *Invest Clin.* 2015; 56 (4): 367–376.

44. Jainkittivong A., Aneksuk V., Langlais R.P. Oral mucosal lesions in denture wearers. *Gerodontology* 2010; 27 (1): 26–32. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2009.00289.x.

45. Cueto A., Martínez R., Niklander S., Deichler J., Barraza A., Esguep A. Prevalence of oral mucosal lesions in an elderly population in the city of Valparaíso, Chile. *Gerodontology* 2013; 30 (3): 201–206. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2012.00663.x.

46. Radwan-Oczko M., Bandosz K., Rojek Z., Owczarek-Drabińska J.E. Clinical Study of Oral Mucosal Lesions in the Elderly-Prevalence and Distribution. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (5): 2853. DOI: 10.3390/ijerph19052853.

47. Gileva O.S., Kosbkin S.V., Libik T.V., Gorodilova E.A., Khalyavina I.N. Periodontological aspects of oral mucosal diseases: lichen planus. *Parodontologiya* 2017; 22 (3): 9–14 (in Russian).

48. Gorodilova E.A., Gileva O.S., Kosbkin S.V., Khalyavina I.N. Interdisciplinary approaches to the complex treatment of patients with widespread lichen planus of the skin and oral mucosa: the role of prosthetic treatment. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* 2016; 52 (4): 20–26 (in Russian).

49. Gileva O.S., Libik T.V., Danilov K.V. Oral precancerous lesions: Problems of early detection and oral cancer prevention. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020019. DOI: 10.1063/1.4960238

50. Gileva O., Libik T., Mudrova O., Redinova T. Oral cancer awareness among aged patients with chronic oral mucosal diseases in Russian Federation. *BIO Web Conf.* 2020; 22: 01027. DOI: 10.1051/bioconf/20202201027

51. The state of oncological care to the population of Russia in 2020 / ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow:

MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii 2021; 239 (in Russian).

52. Rizaev Zh. A., Khazratov A.I., Iordanishvili A.K. Morphofunctional characteristics of the mucous membrane of the chewing apparatus in experimental carcinogenesis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal* 2021; 25 (3): 225–231 (in Russian).

53. Khalyavina I.N., Gileva O.S., Libik T.V., Koshkin S.V., Kuklina E.A., Kuklin N.S. Evaluation of the effectiveness of complex dental rehabilitation of patients with certain forms of

oral precancerous lesions. *Endodontiya Today* 2019; 17 (3): 13–16 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 09.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ключевые стоматологические проблемы пациента пожилого возраста: междисциплинарная образовательная платформа / О.С. Гилева, Ж.А. Ризаев, О.Е. Бекжанова, Н.А. Козиолова, Т.В. Либик, М.А. Данилова, Е.Ю. Сивак, М.А. Сычёва, Е.М. Немова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 60–77. DOI: 10.17816/pmj40360-77

Please cite this article in English as: Gileva O.S., Rizaev Zh.A., Bekzhanova O.E., Koziolova N.A., Libik T.V., Danilova M.A., Sivak E.Yu., Sycheva M.A., Nemova E.M. Key dental problems of an elderly patient: interdisciplinary educational platform. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 60-77. DOI: 10.17816/pmj40360-77

Научный обзор
УДК 616.36-004-07-02-092
DOI: 10.17816/pmj40378-91

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Падучева

Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Россия

ETIOPATOGENESIS AND POSSIBILITIES OF MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSTICS OF LIVER CIRRHOSIS: LITERATURE REVIEW

S.V. Paducheva

City Clinical Hospital № 2 named after F.Kh. Gral, Perm, Russian Federation

Цирроз печени (ЦП) остаётся значимой социально-экономической проблемой здравоохранения во всем мире и имеет самый высокий показатель смертности среди неопухоловой патологии органов пищеварения. Этиологическими факторами наиболее часто являются алкогольная болезнь печени, хронические вирусные гепатиты и неалкогольная жировая болезнь печени. В патогенезе ЦП участвуют общепатологические механизмы: повреждение, некроз и стеатоз гепатоцитов, воспаление с выработкой провоспалительных цитокинов, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, нарушение метаболизма, активация фиброза, патологическая регенерация, неоангиогенез, нарушение архитектоники органа с развитием портальной гипертензии и нарушений гемостаза. На современном этапе диагностика ЦП основывается на лабораторных, инструментальных, морфологических методах исследования и расчетных индексах. В диагностике цирроза печени могут использоваться комбинации различных тестов, которые отражают патогенетические механизмы поражения печени. Оптимизация известных и создание новых подходов к дифференциальной диагностике степени тяжести ЦП дает возможность своевременно проводить лечебные мероприятия, направленные на профилактику прогрессирования этого заболевания.

Ключевые слова. Цирроз печени, этиология, патогенез, диагностика цирроза, расчетные индексы, шкала.

Liver cirrhosis (LC) remains a significant socio-economic problem of healthcare worldwide and has the highest mortality rate among nonneoplastic diseases of the digestive system. The most common etiological factors are alcoholic liver disease, chronic viral hepatitis, and non-alcoholic fatty liver disease. General pathological mechanisms are involved in the pathogenesis of cirrhosis: damage, necrosis and steatosis of hepatocytes, inflammation with the production of pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, oxidative stress, metabolic disorders, fibrosis activation, pathological regeneration, neoangiogenesis, impaired organ architec-

© Падучева С.В., 2023
тел. +7 950 45 10 663
e-mail: paducheva_sv@mail.ru

[Падучева С.В. – кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией].

© Paducheva S.V., 2023
tel. +7 950 45 10 663
e-mail: paducheva_sv@mail.ru

[Paducheva S.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory].

tonics with the development of portal hypertension and hemostasis disorders. At the present stage, the diagnosis of cirrhosis is based on laboratory, instrumental, morphological research methods and calculated indices. In the diagnosis of liver cirrhosis, combinations of various tests can be used, which reflect the pathogenic mechanisms of liver damage. Optimization of known and creation of new approaches to the differential diagnostics of the severity of cirrhosis makes it possible to carry out timely therapeutic measures aimed at preventing the progression of this disease.

Keywords. Liver cirrhosis, etiology, pathogenesis, diagnosis of cirrhosis, calculated indices, scale.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ КАК ПОЛИЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – заболевание, при котором развивается диффузное разрастание соединительной ткани с образованием узлов регенерации, возникающих в результате некроза гепатоцитов, что нарушает дольчатую структуру органа. На сегодняшний день ЦП остаётся значимой социально-экономической проблемой здравоохранения во всем мире и имеет самый высокий показатель смертности среди неопухолевой патологии органов пищеварения. В странах с развитой инфраструктурой ЦП входит в число шести основных причин смертности трудоспособного населения среди неопухолевых заболеваний [1].

Доля больных ЦП в России составляет около 30 % от общего числа больных хроническими диффузными заболеваниями печени, а летальность при возникновении осложнений ЦП достигает 70–90 % в течение пяти лет [2]. По эпидемиологическим исследованиям в России ежегодно количество больных с ЦП возрастает на 200 тысяч в год.

Ведущими этиологическими факторами развития ЦП являются злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты В и С и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Ежегодно в мире от этого заболевания погибает более 1 млн пациентов, в том числе в России – около 50 тыс. человек. Среди причин смерти от ЦП в Европе доминируют гепатиты (43,9 %) и алкогольная болезнь печени (40,3 %), а в Российской

Федерации первое место занимает алкогольный цирроз (42,8–63,4 % случаев) [3; 4].

Среди больных хроническим гепатитом С (ХГС) в стадии цирроза находятся от 18,5 до 28,5 % больных. Риск развития ЦП у лиц с хроническим гепатитом С (ХГС) составляет 15–30 % в течение 20 лет [5; 6].

Актуальной проблемой являются алкоголь-ассоциированные заболевания печени. По официальным данным в России зарегистрировано более 10 млн больных алкоголизмом, из них более 500 тысяч страдают ЦП, который развивается в среднем через 10–20 лет злоупотребления алкоголем. Особенно отличаются тяжелым течением сочетанные формы алкогольно-вирусных циррозов печени, алкоголь и НАЖБП, вирус и НАЖБП, среди которых отмечаются быстро-прогрессирующие формы. Пятилетняя выживаемость больных со смешанным циррозом достигает 43 %. Они же чаще трансформируются в гепатоцеллюлярную карциному [7].

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ КАК МНОГОФАКТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Цирроз печени развивается в исходе хронического повреждения, воспаления, развития фиброза/стеатоза печени. После острого повреждения (например, при инфекции гепатотропными вирусами и др.) клетки паренхимы регенирируют и замещают некротизированные или подвергшиеся апоптозу гепатоциты. Этот процесс ассоциируется с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков экстрацеллюлярного

матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора регенерация замедляется, и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген. По мере прогрессирования заболевания печени наблюдается трансформация коллагеновых волокон в мостовидный фиброз и в конечном счете – развитие цирроза [6; 8].

Ключевая клетка патогенеза фиброза – звездчатая клетка печени (ЗКП), которая является основным продуцентом экстрацеллюлярного коллагенового матрикса в поврежденной печени. Вследствие хронического повреждения наблюдается активация ЗКП или их дифференцировка в миофибробласто-подобные клетки, которые приобретают сократительные, провоспалительные и фиброгенетические свойства. Активированные ЗКП мигрируют и аккумулируются в месте поражения ткани, вырабатывая при этом большое количество коллагена [9]. Патогенез развития цирроза в исходе хронических заболеваний печени вне зависимости от этиологии многофакторный [6; 10–24].

ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА

1. Повреждение гепатоцитов под действием этиологического фактора, сопровождающееся некрозом и воспалением.

2. Воспаление (гистологически – лейкоцитарная инфильтрация) – выработка поврежденными клетками провоспалительных цитокинов.

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

4. Эндотелиальная дисфункция при воздействии этиологического фактора ведет к дисбалансу между вазоактивными соединениями – оксидом азота и эндотелином, на-

рушает кровоснабжение паренхимы печени, а также повышает сократимость звездчатых клеток печени. Это ведет к сужению синусоидов с развитием динамической портальной гипертензии и нарушению внутрипеченочного кровообращения. На фоне повреждения эндотелия внутрипеченочных сосудов повышается выработка васкулоэндотелиального фактора, который способствует неоангиогенезу с последующей перестройкой сосудистой архитектоники печени и стимулирует совместно с эндотелином развитие фиброза и в последующем цирроза в печени.

5. Нарушение метаболических функций гепатоцитов.

6. Нарушения обмена железа.

7. Формирование порочного патогенетического круга с прогрессированием поражения печени, вторичными некрозами гепатоцитов и активацией их регенерации, а также образованием узлов регенерации с нарушением долькового строения печени.

8. Неоангиогенез с нарушением архитектоники сосудов печени.

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

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

11. Генетические факторы.

Печень является органом, ответственным за гомеостаз всего организма, источником биологических активных веществ, принимающих участие в реализации различных обменных и иммунных процессов [25; 26].

В ходе длительного поражения ткани печени, усиленного фиброгенеза и нарушения сосудистой архитектоники, в основе которых лежат сложные реактивные изменения ретикуло-эндотелиальной системы, дающие толчок

воспалительным реакциям, выходящим за пределы допустимых границ, происходит нарушение функции иммунного надзора. Одновременно запускается каскад сигнальных реакций, приводящих к активации антигенпредставляющих клеток (клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки, дендритные клетки) и их рецепторов, а также экспрессии генов и синтезу широкого спектра цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии и иммуномодуляторов [27; 28].

Вовлекаясь в патологический процесс, моноцитарные печеночные макрофаги приобретают патологический фенотип, схожий с клетками Купфера, и становятся способными к усиленной пролиферации клеток, обеспечивая замену макрофагов воспалительными фагоцитами. Патологические изменения клеток приводят к нарушению целостности структур эндотелия синусоидов, формируя ситоподобный фенестрируемый эндотелий, тем самым обеспечивая нарушение внутрипеченочной гемодинамики, приводящей к портальной гипертензии, желудочно-кишечным кровотечениям и другим осложнениям [15; 27; 29; 30].

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

На современном этапе диагностика ЦП основывается на лабораторных, инструментальных, морфологических методах исследования и расчетных индексах [31–33].

К наиболее надежным методам диагностики относится пункционная биопсия печени. Гистологические признаки ЦП печени: дистрофия и некроз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, нарушение регенерации, диффузный фиброз, структурная перестройка и деформация органа с формированием узлов регенерации, которые состоят из пролиферирующих гепатоцитов и пронизаны соединительнотканью прослойками

(септами). Возникают так называемые ложные дольки, в которых сосуды расположены неправильно (центральная вена отсутствует, портальные триады обнаруживаются непостоянно). Особенности морфологии могут зависеть от основного поражения, которое привело к циррозу, например, тельца Маллори (алкогольный гиалин) при алкогольной болезни печени, обилие жировых вакуолей при НАЖБП, «песочные» ядра гепатоцитов при вирусном гепатите [34].

Однако биопсия печени имеет методологические ограничения: исследуется очень небольшой участок ткани, около 1/50 000 части органа, а также есть субъективизм в оценке результата. К тому же у больных ЦП проведение биопсии ограничено наличием портальной гипертензии, угрозой кровотечений и риском летальности. Возможные расхождения результатов и инвазивность процедуры не позволяют использовать морфологическое исследование для динамического наблюдения, что привело к развитию малоинвазивных методов диагностики цирроза печени [35].

Актуальной задачей гепатологии сегодня остается диагностика ЦП на стадии компенсации патологического процесса, позволяющая выбрать оптимальную тактику ведения пациента. Это обусловлено тем, что на ранней компенсированной стадии ЦП протекает преимущественно латентно и бессимптомно, а его манифестация чаще всего начинается на стадии декомпенсации, для которой характерны необратимые нарушения функций печени и развитие осложнений, сокращающих жизнь пациентов. При этом у 50 % больных декомпенсированным ЦП отсутствуют явные симптомы портальной гипертензии, а в 20 % случаях он выявляется посмертно [2].

По данным ретроспективного международного исследования, в которое вошли 195 стран мира, диагноз декомпенсирован-

ного ЦП в 2017 г. был поставлен 10,6 млн больным, а компенсированного цирроза – 112 млн пациентов [4-НВБ] [3].

На сегодняшний день для оценки тяжести ЦП, риска развития осложнений, исхода и определения показаний к трансплантации печени, помимо инвазивных и инструментальных методов, широко применяется малоинвазивная диагностика с определением расчетных индексов, включающих лабораторные и биометрические показатели. Чаще всего для оценки тяжести состояния больных ЦП применяется классификация по Child – Turcotte – Pugh, которая позволяет оценить функцию клеток печени и отнести форму заболевания к одному из трех классов на основании балльной системы учета ряда клинико-лабораторных и инструментальных показателей: концентрации в сыворотке крови альбумина и общего билирубина, протромбинового индекса, выраженности асцита и печеночной энцефалопатии. Сумма баллов от 5 до 7 соответствует классу А (компенсация), 8–10 баллов – классу В (субкомпенсация), 11 и более – классу С (декомпенсация). Кроме того, эта шкала дает возможность прогнозировать исход ЦП: при сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 г., а 12 баллов и более – 2 месяца [1; 36].

Другая оценочная шкала – MELD (Model for End-stage Liver Disease), включающая определение уровня креатинина, общего билирубина и международного нормализованного отношения и MELD-калькулятор (источник: www.mayoclinic.org/gist/mayomodel15.html), была разработана в 2002 г. в США для определения очередности трансплантации печени. Модификация этой шкалы – MELD-Na, где наряду с вышеуказанными показателями учитывается уровень Na у обследуемого, является еще более точным методом оценки тяжести состояния больного ЦП и его очередности в листе ожидания пересадки печени. При ис-

пользовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение трех месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом. Так, при MELD > 35 баллов летальный исход прогнозируется в 80 % случаев, от 20 до 34 баллов – в 10–60 %, при MELD 1,0 была отмечена большая вероятность ЦП [37].

Наиболее простой, традиционно используемый показатель для диагностики ЦП – коэффициент де Ритиса (AAR): соотношение АСТ/АЛТ более единицы предполагает наличие цирроза и имеет сильную корреляционную связь с морфологической стадией по данным биопсии. Но при алкогольной болезни печени на стадии гепатита коэффициент де Ритиса может быть в пределах 2,0. При хроническом вирусном гепатите В без перехода в цирроз этот показатель также может быть больше 1,0 [38].

В 2003 г. для оценки фиброза и ЦП у больных вирусным гепатитом С был предложен индекс соотношения активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов (Aspartate-aminotransferase to Platelet Ratio Index, APRI). При значении индекса APRI менее 0,5 выраженный фиброз / цирроз у пациентов отсутствовал, а у больных с APRI > 1,0 была отмечена большая вероятность ЦП [37].

Есть способ диагностики степени тяжести ЦП смешанной этиологии по сывороточному уровню интерлейкина-6 [39]. Недавно предложен индекс КЦП (классификатор цирроза печени) (2021), включающий определение следующих лабораторных показателей в крови: активности АСТ, уровней общего билирубина и альбумина, а также оценку активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), диагностическая чувствительность которого составляет 94,7 % при эффективности 89,4 % [40]. По данным исследований при значении индекса

APRI менее 0,38 исключают ЦП с чувствительностью 100 % и специфичностью 80–90 %. При значении APRI от 0,8 до 1,5 и КЦП от 0,5 до 1,4 у пациентов диагностируют класс А цирроза печени, интервалы $1,5 \leq \text{APRI} \leq 2,0$ и $1,5 \leq \text{КЦП} \leq 2,4$ соответствуют ЦП класса В, а величины индексов $\text{APRI} \geq 2,0$ и $\text{КЦП} \geq 2,5$ – классу С [41].

Известен способ диагностики класса С алкогольного ЦП, при котором в сыворотке крови определяют количество D-димеров и активность фактора Виллебранда и оценивают их соотношение. При увеличении этого соотношения в 4 раза и более диагностируют декомпенсированную стадию алкогольного ЦП [42].

Для неинвазивной диагностики портальной гипертензии J.C. Gana et al. (2010) предложили формулу, включающую оценку размера селезенки, число тромбоцитов и уровень альбумина в крови [43]. В то же время S.H. Park et al. (2009) описали неинвазивную прогностическую модель клинически значимой портальной гипертензии у пациентов с выраженным фиброзом, включающую следующие параметры: число тромбоцитов и уровень альбумина [44].

Для прогнозирования летального исхода госпитализированных пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями в Европе применяется шкала CLIF-C (Chronic Liver Failure Consortium), которая учитывает число декомпенсированных органов/систем (печень, почки, головной мозг, коагуляция, кровообращение, легкие) по уровням билирубина, креатинина, международного нормализованного отношения и парциального давления газов (www.clifconsortium.com) [45].

С целью исключения гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне ЦП, сыворотку крови исследуют на содержание альфа-фетопротейна (АФП), который отражает процессы патологической регенерации и пролиферации в печени. Уровень

концентрации АФП коррелирует с тяжестью поражения органа и может использоваться в качестве прогностического показателя [46]. М.И. Рачковский с соавт. (2013) установили взаимосвязь АФП с классами ЦП и предложили использовать определение АФП для диагностики декомпенсированной стадии ЦП вирусной этиологии [47].

В работе M.D. Zhu Shao Ming (2017) установлена роль С-реактивного белка как патогенетического фактора на фоне персистирующего воспаления при ЦП для прогнозирования смертности у госпитализированных больных ЦП [48].

Развитие фиброза / цирроза печени взаимосвязано с ремоделированием сосудов, а регрессия фиброза может сопровождаться восстановлением сосудистых изменений. В этом контексте понятна возможность использования определения в качестве теста дифференциальной диагностики между фиброзом при хроническом гепатите и при ЦП уровня васкулоэндотелиального фактора роста, который стимулирует неоангиогенез и ремоделирование сосудистой системы печени. Концентрация этого показателя зависит от степени повреждения эндотелия, которое запускается вирусным или другим поражением гепатоцитов, позволяет диагностировать ЦП с чувствительностью до 90 % и специфичностью 78 % при точке разделения 312 нг/мл [49]. Другие маркеры эндотелиальной дисфункции также могут стратифицировать фиброз и цирроз, так как по мере тяжести поражения печени возрастает и поражение эндотелия. Эндотелин и васкулоэндотелиальный фактор роста непосредственно стимулируют продукцию грубой соединительной ткани звездчатыми клетками печени. Снижение выработки оксида азота и повышение синтеза фактора Виллебранда также прогрессирует с развитием ЦП, в том числе за счет эндогенной интоксикации, поэтому чем тяжелее поражение пе-

чени, тем более выражена эндотелиальная дисфункция [50].

Для оценки прогноза пациентов с АБП используют диагностические шкалы [51].

1.mDF (Maddrey score) = $4,6 \times (\text{протромбиновое время} - \text{контрольное время}) + \text{общий билирубин, мг/дл}$; концентрацию билирубина, выраженную в мг/дл, нужно перевести в международную систему единиц СИ (SI), для этого умножить на 18. Плохой прогноз при значении индекса ≥ 21 .

Шкала MELD: это модель терминальной стадии болезни печени для определения риска летального исхода в 90-дневный срок, ранее разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени. MELD (в баллах) вычисляется по формуле: $\text{MELD} = 11,2 \cdot \ln (\text{МНО}) + 9,57 \cdot \ln (\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \cdot \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$, где $\ln$ – натуральный логарифм. Нижняя граница нормы для каждого показателя – «1», максимальное значение для уровня креатинина – «4». В случае, если пациент находится на гемодиализе, уровень креатинина считают равным «4». Перевод билирубина из мг/дл в ммоль/л: значение умножить на 18. Перевод креатинина из мг/дл в мкмоль/л: умножить на 88,4. Плохой прогноз при значении индекса ≥ 32 .

Gahs (шкала алкогольного гепатита Глазго): в первый или седьмой день госпитализации оцениваются показатели шкалы Глазго (GAHS), включающие возраст, количество лейкоцитов, уровень мочевины, протромбина и билирубина. Более 8 полученных баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время.

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

Выводы

Таким образом, в диагностике цирроза печени могут использоваться комбинации различных тестов, которые отражают патогенетические механизмы поражения печени. Оптимизация известных и создание новых подходов к дифференциальной диагностике степени тяжести ЦП дает возможность своевременно проводить лечебные мероприятия, направленные на профилактику прогрессирования этого заболевания.

Библиографический список

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2021; 31 (6): 56–102.
2. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. и соавт. Цирроз печени. Colloquium- journal 2020; 63 (11): 40–45.
3. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020; 5 (3): 245–266.
4. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Доктор. Ру 2021; 20 (4): 33–39.
5. Юцук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. Терапевтический архив 2014; 10: 77–81.
6. Щёктова А.П. Циррозы печени. Пермский медицинский журнал 2022; 39 (4): 41–57.

7. Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени диагностика и лечение в многопрофильном стационаре. Эффективная фармакотерапия 2013; 41: 30–37.
8. Щёктова А.П., Булатова И.А. Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (5): 98–108.
9. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии 2012; 5: 3–12, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953527>
10. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30436863&ysclid=lgafiurjvv543644882>
11. Падучева С.В. Клинико-диагностическое значение воспалительных и молекулярно-генетических. Показатели при циррозе печени: автор. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Внутренние болезни. Пермь 2019, available at: https://psma.ru/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=255&cf_id=56&ysclid=lgaf05z7n0872158741
12. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при неалкогольном стеатозе и фиброзе печени вирусного генеза. Пермский медицинский журнал 2021; 38 (4): 54–61.
13. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Печеночные синдромы и показатели цитокинов у больных с циррозами печени. Пермский медицинский журнал 2019; 36 (5): 27–34.
14. Гуляева И.Л., Пестренин Л.Д. Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите В: современное состояние вопроса. Тромбоз, гемостаз и реология 2017; 75 (4): 14–19.
15. Щёктова В.В., Щёктова А.П., Булатова И.А. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени. Клиницист 2011; 5 (3): 68–72.
16. Булатова И.А., Щёктова А.П., Падучева С.В. Роль воспаления и нарушений обмена железа в прогрессировании цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2021; 38 (1): 38–46.
17. Щёктова А.П., Булатова И.А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. Пермский медицинский журнал 2020; 37 (4): 36–45.
18. Булатова И.А., Щёктова А.П., Карлышева К.Н., Шулькина С.Г., Калугина Е. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные пробы при метаболическом синдроме с жировым поражением печени. Пермский медицинский журнал 2014; 31 (2): 86–91, available at: <https://journals.eco-vector.com/PMJ/article/view/3249/2869?ysclid=lgagaagf3j600683411>
19. Булатова И.А., Щёктова А.П., Суздальцева К.Н., Щёктова В.В., Улитина П.В., Жижилев Е.В. Супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени. Фундаментальные исследования 2014; 7 (3): 455–459, available at: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10003729
20. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 156 (8): 21–24.
21. Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щёктова В.В., Щёктова А.П., Улитина П.В., Кривцов А.В., Ненашева О.Ю. Полиморфизм

rs1001179 гена каталазы и оксидантный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом. Терапевтический архив 2015; 87 (2): 49–53.

22. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Падучева С.В., Мартынов А.И. Полиморфизм генов цитокинов у больных циррозом печени. Терапия 2022; 5: 47–52.

23. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Кривцов А.В. Генетический профиль больных хроническим гепатитом С. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2022; 66 (1): 35–43.

24. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Кривцов А.В. Наличие генетических маркеров САТ свидетельствует об ускоренных темпах прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 189 (5): 39–43.

25. Dirchwolf M., Ruf A. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. J. Hepatol 2015; 8: 1974–1981.

26. Robinson M., Harmon C., O'Farrell C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. Cellular & Molecular Immunology 2016; 13: 267–276.

27. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014; 61 (6): 1385–1396.

28. Claria J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M., Amoros A., Titos E., Alcaraz-Quiles J., Oettl K., Morales- Ruiz M., Angeli P. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology 2016; 64 (4): 1249–1264.

29. Щекотова А.П., Кривцов А.В., Булатова И.А., Загородских Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. Современные проблемы науки и образования 2012; 2: 109,

available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6047>

30. Martinez-Esparza M., Tristan-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., Garda-Penarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. J. Gastroenterol 2015; 41 (21): 11522–11541.

31. Базарный В.В., Гаренских Н.В. Проблемы лабораторной диагностики цирроза печени. Новости «Вектор Бест» 2013; 67 (1): 9–11.

32. European Association for the Study of the Liver. Background media information, Fast facts about liver disease 2016, available at: www.2016.ilc%congress.eu/wp/%content/uploads/2016/04/Liverdisease%backgroundunder.pdf

33. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. J Hepatol. 2005; 42: 22–36

34. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук. Пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 864.

35. Poynard T., Munteanu M., Imbert Bismut F., Charlotte F., Thabut D., Le Calvez S.I. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem. 2004; 10: 10.

36. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964, 1: 1–85.

37. Wai C-T., Greenson K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38 (2): 518–26.

38. Williams A.L., Hoofnagle J.H. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95 (3): 734–739.

39. Булатова И.А., Долгих О.В., Падучева С.В. и соавт. Способ диагностики степени тяжести цирроза печени смешанной этиологии. Патент на изобретение № 2632101

от 02.10.2017 г. по заявке № 2016117613 от 04.05.2016 г. Бюл. № 28, available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2632101C1_20171002?ysclid=lgameefgyw424912136

40. Пестренин Л.Д., Булатова И.А., Гуляева И.Л., Шелудько В.С., Мифтахова А.М. Способ диагностики класса цирроза печени. Патент на изобретение 2766768 С1 от 15.03.2022. Заявка № 2021115015 от 25.05.2021.

41. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П. Оценка диагностической значимости расчетных индексов для определения класса цирроза печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2022; 7 (203): 31–37.

42. Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н. Оценка диагностической значимости шкалы CLIF-C для прогнозирования госпитальной смертности пациентов с циррозом печени и бактериальными инфекциями. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал 2015; 43 (3): 46–48.

43. Gana J.C., Turner D., Roberts E.A., Ling S.C. Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50 (2): 188–193.

44. Park S.H., Park T.E., Kim Y.M., Kim S.J., Baik G.N., Kim J.B., Kim D.J. Non-invasive model predicting clinically significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24 (7): 1289–1293.

45. Jalan R., Saliba F., Pavesi M., et al. CANONIC study investigators of the EASL–CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2014; 61 (5): 1038–1047.

46. Stewart Sell M.D., David Stillman B.S., Nathan Gochman B.S. Serum alpha fetoprotein: a prognostic indicator of liver cell necrosis and regeneration following experimental injury by

calactosamine in rats. American Journal of Clinical Pathology 1976; 5: 847–853.

47. Рачковский М.И., Белобородова Е.В., Синичева Ю.И. Прогнозирование наступления летального исхода больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии. Сибирский медицинский журнал 2012; 115 (8): 20–23, available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/1f94e887_2012-8_s_oblozhkoiy.pdf

48. Zhu Shao Ming M.D., Waili Yulituzi M.D., Qi XiaoTing M.D., Chen YueMei M.D., Lou YuFeng M.D. Serum C reactive protein predicts early mortality in hospitalized patients with HBV related decompensated cirrhosis. Chen Medicine 2017; 96 (4): 5988.

49. Щёктова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и ВЭФР для диагностики ХГ и ЦП. Пермский медицинский журнал 2013; 30 (4): 84–89, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226896&ysclid=lganozikru577796415>

50. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 2008; 214: 199–210.

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

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zbigalova S.B., Kitsenko E.A., Manuk'yan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikbonov I.N., Deeva T.A. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2021; 31 (6): 56–102 (in Russian).

2. Zhmurov D.V., Parfenteva M.A., Semanova Yu.V., Rubtsov D.A. Cirrhosis of the liver.

Colloquium-journal 2020; 63 (11): 40–45 (in Russian).

3. *Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al.* The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (3): 245–266.

4. *Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L.* New aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Doktor. Ru* 2021; 20 (4): 33–39 (in Russian).

5. *Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Dudina K.R. Belyy P.A.* The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv* 2014; 10: 77–81 (in Russian).

6. *Shchekotova A.P.* Cirrhosis of the liver. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2022; 39 (4): 41–57 (in Russian).

7. *Pavlov A.I.* Alcoholic liver disease diagnosis and treatment in a multidisciplinary hospital. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 41: 30–37 (in Russian).

8. *Shchekotova A.P., Bulatova I.A. Paducheva S.V.* Clinical and diagnostic problems of liver fibrosis/cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 35 (5): 98–108 (in Russian).

9. *Kucheryavyy Yu.A., Stukova N.Yu., Akhtaeva M.L.* Chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma are links in the same chain. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii* 2012; 5: 3–11, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953527> (in Russian).

10. *Bulatova I.A.* Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory assessment of progression and therapy monitoring: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2016, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30436863&ysclid=lgafiurjvv543644882> (in Russian).

11. *Paducheva S.V.* Clinical and diagnostic significance of inflammatory and molecular genetic. Indicators for cirrhosis of the liver.

14.01.04. Vnutrennie bolezni Avtoreferat. dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. Perm'. 2019, available at: https://psma.ru/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=255&cf_id=56&ysclid=lgaf05z7n0872158741 (in Russian).

12. *Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L.* The severity of the inflammatory response and endothelial dysfunction in non-alcoholic steatosis and liver fibrosis of viral origin. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2021; 38 (4): 54–61 (in Russian).

13. *Shchekotova A.P., I.A. Bulatova I.A., S.V. Paducheva S.V.* Hepatic Syndromes and Cytokine Parameters in Patients with Liver Cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2019; 36 (5): 27–34 (in Russian).

14. *Gulyaeva I.L., Pestrenin L.D. Logunov A.V., Bulatova I.A.* Pathology of hemostasis and endothelial dysfunction in hepatitis B: state of the art. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2017; 75 (4): 14–19 (in Russian).

15. *Shchekotov V.V., Shchekotova A.P., Bulatova I.A.* Relationship between markers of endothelial dysfunction and fibrosis in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Klinitsist* 2011; 5 (3): 68–72 (in Russian).

16. *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Paducheva S.V.* The role of inflammation and iron metabolism disorders in the progression of liver cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2021; 38 (1): 38–46 (in Russian).

17. *Shchekotova A.P., Bulatova I.A.* The role of vasculoendothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 37 (4): 36–45 (in Russian).

18. *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N., Shul'kina S.G., Kalugina E.* Leptin, pro-inflammatory cytokines, and liver function tests in fatty liver metabolic syndrome. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 31 (2): 86–91, available at: <https://journals.eco-vector.com/PMJ/arti>

cle/view/3249/2869?ysclid=lgagaagf3j600683411 (in Russian).

19. Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Suzdal'tseva K.N., Shchekotov V.V., Ulitina P.V., Zhizbilev E.V. Superoxide dismutase and glutathione reductase in chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 7 (3): 455–459, available at: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10003729 (in Russian).

20. Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D. Characteristics of indicators of the hemostasis system in patients with fibrosis and cirrhosis of the liver. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2018; 156 (8): 21–24 (in Russian).

21. Bulatova I.A., Tretyakova Yu.I., Shchekotov V.V., Shchekotova A.P., Ulitina P.V., Krivtsov A.V., Nenasheva O.Yu. Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (2): 49–53 (in Russian).

22. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Paducheva S.V., Martynov A.I. Polymorphism of cytokine genes in patients with liver cirrhosis. *Terapiya* 2022; 5: 47–52 (in Russian).

23. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V. Genetic profile of patients with chronic hepatitis C. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2022; 66 (1): 35–43 (in Russian).

24. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V. The presence of CAT genetic markers indicates an accelerated rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2021; 189 (5): 39–43 (in Russian).

25. Dirchwolf M., Ruf A. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *J. Hepatol* 2015; 8: 1974–1981.

26. Robinson M., Harmon C., O'Farrell C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology* 2016; 13: 267–276.

27. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61 (6): 1385–96.

28. Claria J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M., Amoros A., Titos E., Alcaraz-Quiles J., Oettl K., Morales-Ruiz M., P. Angeli. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64 (4): 1249–1264.

29. Shchekotova A.P., Krivtsov A.V., Bulatova I.A., Zagorodskikh E.B. Endothelial dysfunction and endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism in chronic liver diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2: 109, available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6047> (in Russian).

30. Martinez-Esparza M., Tristan-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., Garda-Penarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *J. Gastroenterol* 2015; 41 (21): 11522–11541.

31. Bazarmyy V.V., Garenskiikh N.V. Problems of laboratory diagnosis of liver cirrhosis. *Novosti «Vektor Best»* 2013; 67 (1): 9–11, available at: [// C:/Users/User/Downloads/n67.pdf](http://C:/Users/User/Downloads/n67.pdf) (in Russian).

32. European Association for the Study of the Liver. Background media information, Fast facts about liver disease 2016; available at: www.2016.ilc%congress.eu/wp/%content/uploads/2016/04/Liver%dis%eas%backgrounder.pdf

33. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol*. 2005; 42: 22–36.

34. Sherlock Sh., Duli Dzh. Diseases of the liver and biliary tract: praktich. ruk. Per. s angl. Pod red. Z.G. Aprosinoi, N.A. Mukhina. Moscow: GEOTAR-MED 2002; 864.

35. Poynard T., Munteanu M., Imbert Bismut F., Charlotte F., Thabut D., Le Calvez S.I. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 10: 10.
36. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964, 1: 1–85. PMID: 4950264.
37. Wai C-T., Greenson K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (2): 518–26.
38. Williams A.L., Hoofnagle J.H. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95 (3): 734–739.
39. Bulatova I.A., Dolgikh O.V., Paducheva S.V., Shchekotova A.P., Shelud'ko V.S. Method for diagnosing the severity of liver cirrhosis of mixed etiology. Patent na izobretenie № 2632101 от 02.10.2017. по заявке № 2016117613 от 04.05.2016 г. Byul. № 28, available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2632101C1_20171002?ysclid=lgameefgyw424912136 (in Russian).
40. Pestrenin L.D., Bulatova I.A., Gulyaeva I.L., Shelud'ko V.S., Miftakhova A.M. Sposob diagnostiki klassa tsirroza pecheni. Patent na izobretenie 2766768 C1 от 15.03.2022. Заявка № 2021115015 от 25.05.2021, available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2766768C1_20220315?ysclid=lgamlklcca697325591 (in Russian).
41. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P. Assessment of the diagnostic significance of calculated indices for determining the class of liver cirrhosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2022; 7 (203): 31–37 (in Russian).
42. Gavrilenko D.I., Silivonchik N.N. Assessment of the diagnostic significance of the CLIF-C scale for predicting in-hospital mortality in patients with liver cirrhosis and bacterial infections. *Lechebnoe delo: Nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal* 2015; 43 (3): 46–48 (in Russian).
43. Gana J.C., Turner D., Roberts E.A., Ling S.C. Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50 (2): 188–193.
44. Park S.H., Park T.E., Kim Y.M., Kim S.J., Baik G.N., Kim J.B., Kim D.J. Non-invasive model predicting clinically significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24 (7): 1289–1293.
45. Jalan R., Saliba F., Pavesi M., et al. CANONIC study investigators of the EASL–CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014; 61 (5): 1038–1047.
46. Stewart Sell M.D., David Stillman B.S., Nathan Gochman B.S. Serum alpha fetoprotein: a prognostic indicator of liver cell necrosis and regeneration following experimental injury by calactosamine in rats. *American Journal of Clinical Pathology* 1976; 5: 847–853.
47. Rachkovskiy M.I., Beloborodova E.V., Sinicheva Yu.I. Predicting the onset of lethal outcome in patients with liver cirrhosis of viral and alcoholic etiology. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 115 (8): 20–23, available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/1f94e887_2012-8_s_oblozhkoiy.pdf (in Russian).
48. Zhu Shao Ming M.D., Waili Yulituzi M.D., Qi XiaoTing M.D., Chen YueMei M.D., Lou YuFeng M.D. Serum C reactive protein predicts early mortality in hospitalized patients with HBV related decompensated cirrhosis. *Chen Medicine* 2017; 96 (4): 5988.
49. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Roytman A.P. Sensitivity and specificity of determination of hyaluronic acid, de Ritis coefficient and VEGF for the diagnosis of CG and cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 30 (4):

84–89, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226896&ysclid=lganozikru577796415> (in Russian).

50. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008; 214: 199–210.

51. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcoholrelated liver disease. *Journal of Hepatology* 2018; (69): 154–181.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 09.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Падучева, С.В. Этиопатогенез и возможности малоинвазивной диагностики цирроза печени: обзор литературы / С.В. Падучева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 78–91. DOI: 10.17816/pmj40378-91

Please cite this article in English as: Paducheva S.V. Etiopatogenesis and possibilities of minimally invasive diagnostics of liver cirrhosis: literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 78-91. DOI: 10.17816/pmj40378-91

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.37-006.2-089

DOI: 10.17816/pmj40392-99

ОПЫТ ТРАНСМУРАЛЬНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ДРЕНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.П. Котельникова^{1,2}, Д.В. Трушников², П.Д. Хлебников¹*

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

²Пермская краевая клиническая больница, Россия

EXPERIENCE OF TRANSMURAL ENDOSCOPIC DRAINAGE IN TREATMENT OF PANCREATIC PSEUDOCYSTS

L.P. Kotelnikova^{1,2}, D.V. Trushnikov², P.D. Khlebnikov¹*

¹E.A.Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Цель. Оценить возможности трансмурального эндоскопического дренирования в лечении постнекротических псевдокист поджелудочной железы в ближайшем и отдаленном периодах.

Материалы и методы. С 2018 по 2022 г. в Пермской краевой клинической больнице в лечении 36 пациентов с псевдокистами поджелудочной железы был использован трансмуральный эндоскопический метод их дренирования. Результаты оценивали в ближайшем послеоперационном периоде, через 4–7 месяцев перед удалением стента и спустя 1–4 года по жалобам пациентов, содержанию уровня амилазы в крови, результатам УЗИ и КТ брюшной полости.

© Котельникова Л.П., Трушников Д.В., Хлебников П.Д., 2023

тел. +7 902 835 69 65

e-mail: splaksin@mail.ru

[Котельникова Л.П. (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Трушников Д.В. – врач эндоскопического отделения; Хлебников П.Д. – ординатор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии].

© Kotelnikova L.P., Trushnikov D.V., Khlebnikov P.D., 2023

tel. +7 902 835 69 65

e-mail: splaksin@mail.ru

[Kotelnikova L.P. (contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Trushnikov D.V. – doctor of the Endoscopic Unit; Khlebnikov P.D. – resident of the Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology].

Результаты. Через 2–3 дня после эндоскопического вмешательства киста полностью исчезла у 30,56 % пациентов, спалась на половину диаметра и более у 63,89 % и только у 5,56 % – уменьшилась незначительно. Через 1–4 года отсутствие кист зарегистрировано в 80 %, малого диаметра (от 15 до 24 мм) – в 10 %. Кисты поджелудочной железы сохранялись у трех пациентов (10 %). Статистический анализ показал, что, чем шире был главный панкреатический проток и выше уровень амилазы крови до трансмурального эндоскопического дренирования, тем хуже был результат лечения.

Выводы. Трансмуральное эндоскопическое дренирование псевдокист поджелудочной железы позволяет добиться полного исчезновения или значительного уменьшения их размеров через год после вмешательства и более в 90 % случаев. Клинический результат трансмурального эндоскопического дренирования в лечении псевдокист поджелудочной железы зависит от исходной ширины главного панкреатического протока и уровня амилазы крови.

Ключевые слова. Псевдокисты поджелудочной железы, трансмурального эндоскопического дренирования.

Objective. To evaluate the possibilities of transmural endoscopic drainage in the treatment of post-necrotic pancreatic pseudocysts in the immediate and long-term periods.

Materials and methods. From 2018 to 2022, a transmural endoscopic drainage method was used in the treatment of 36 patients with pancreatic pseudocysts at Perm Regional Clinical Hospital. The results were evaluated in the immediate postoperative period, 4–7 months before the removal of the stent and 1–4 years by the complaints of patients, blood amylase content, the results of ultrasound and CT examination of the abdominal cavity.

Results. Two-three days after the endoscopic intervention, the cyst completely disappeared in 30.56 % of patients, decreased by half or more of the diameter in 63.89 % and only in 5.56 % – decreased slightly. After 1–4 years, the absence of cysts was registered in 80 %, small diameter (from 15 to 24 mm) – in 10 %. Pancreatic cysts persisted in three patients (10 %). Statistical analysis showed that the wider was the main pancreatic duct and the higher the blood amylase level before transmural endoscopic drainage, the poorer was the treatment result.

Conclusions. Transmural endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts makes it possible to achieve complete disappearance or significant reduction in the size of pancreatic cysts a year or more after the intervention in 90 % of cases. The clinical result of transmural endoscopic drainage in the treatment of pancreatic pseudocysts depended on the initial width of the main pancreatic duct and the level of blood amylase.

Keywords. Pancreatic pseudocysts, transmural endoscopic drainage.

ВВЕДЕНИЕ

Панкреонекроз приводит к формированию жидкостных скоплений в 60–80 %, а в отдаленном периоде в 10–25 % – к образованию псевдокист поджелудочной железы (ПЖ) [1; 2]. Клинические проявления зависят от размеров, локализации кист, наличия связи с главным панкреатическим протоком (ГПП). В 30–40 % случаев возникают осложнения в виде прорыва кисты ПЖ в свободную брюшную полость, нагноения, сдавления внепеченочных желчных протоков с развитием механической желтухи или двенадцатиперстной кишки с нарушением проходимости по ней, кровотечения в полость кисты [3]. В их лечении в настоящее время применяют как «открытые» дренирующие,

иногда резецирующие операции, так и малоинвазивные вмешательства – транспапиллярное стентирование ГПП, чрескожное наружное и эндоскопическое внутреннее дренирование через стенку желудка или двенадцатиперстной кишки [1; 4]. Проанализировав результаты чрескожных пункций и дренирований кист ПЖ, большинство авторов пришло к выводу, что результаты могут быть хорошими только при отсутствии связи с главным панкреатическим протоком. Кроме того, наличие наружного дренажа требует наблюдения и ухода за ним, может приводить к формированию наружного панкреатического свища, что снижает качество жизни пациентов [3; 5; 6]. Применение трансмурального эндоскопического дренирования кист ПЖ позволяет использовать как пас-

сивный, так и активный способ удаления их содержимого, в качестве дренажа устанавливать пластиковый или саморасправляющийся металлический стент [1; 4; 7]. Сроки удаления стентов продолжают обсуждаться. В качестве критериев своевременности извлечения дренажей используют данные ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), уровень амилазы в отделяемом из цистогастрального соустья. Тем не менее количество рецидивов кист ПЖ после их трансмурального эндоскопического дренирования колеблется от 15 до 24 %, что подтверждает актуальность дальнейших исследований [4; 7; 8].

Цель исследования – оценить возможности трансмурального эндоскопического дренирования в лечении постнекротических псевдокист поджелудочной железы в ближайшем и отдаленном периодах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2018 по 2022 г. в хирургических отделениях Пермской краевой клинической больницы (ПМКБ) в лечении 36 пациентов с постнекротическими псевдокистами ПЖ был использован трансмуральный эндоскопический метод их дренирования. Возраст пациентов колебался от 29 до 79 лет (медиана 52 года). Мужчин и женщин было поровну.

До операции изучали жалобы, сроки формирования кист после перенесенного панкреонекроза. Проводили рутинные лабораторные исследования. Для дифференциальной диагностики со злокачественными кистозными опухолями поджелудочной железы определяли уровни онкомаркеров – РЭА, Са 19-9, АФП. Всем пациентам было выполнено УЗИ и КТ органов брюшной полости с болюсным усилением. При необходимости более детальной оценки протоковой системы ПЖ и печени выполняли магнитно-

резонансную холангиографию (МРТ-ХГ). Эндоскопическое вмешательство осуществляли под эндотрахеальным наркозом после фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). Точку для пункции кисты ПЖ через заднюю стенку желудка или 12-перстной кишки выбирали по результатам КТ и визуального осмотра при ФГДС. Определяли бессосудистую зону и минимальное расстояние между скоплением жидкости и стенкой желудка (не более 5 мм). После пункции и получения содержимого кисты соустье расширяли с помощью электрокоагуляции, затем устанавливали дренаж double pig tail.

Результаты лечения оценивали в ближайшем послеоперационном периоде, через 4–7 месяцев перед удалением стента и спустя год после эндоскопического вмешательства по жалобам пациентов, содержанию уровня амилазы в крови, результатам УЗИ и КТ брюшной полости.

Проведен статистический анализ полученных результатов с помощью программы Excel и Statistika 6. В качестве меры центральной тенденции рассчитывали медиану. Для изучения взаимосвязи двух переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки силы связи применяли шкалу Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты в сроки от одного до 36 месяцев до эндоскопического вмешательства лечились по поводу панкреонекроза, большинство (27) – консервативно. Часть пациентов была оперирована (9). Им были выполнены лапароскопические (1) и «открытые» (5) операции в объеме дренирования брюшной полости и сальниковой сумки, секвестрэктомии. В трех случаях были проведены операции внутреннего дренирования – цистоеюноанастомоз (1), цистогастроанастомоз (1), продольный панкреатоеюноанастомоз (1).

Основными жалобами при поступлении были боли в эпигастральной области и левом подреберье, подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Почти половина пациентов (49,8 %) имели тяжелые сопутствующие заболевания. Индекс Чарльстона колебался от 0 до 9 (медиана 3). При объективном осмотре иногда (5,5 %) отмечали асимметрию живота и пальпаторно определяли образование в эпигастральной области и/или левом подреберье. Повышение в 1,5–20 раз уровня амилазы крови отмечено у 15 пациентов. По результатам УЗИ и КТ были обнаружены кисты головки и тела ПЖ у 6 человек. У остальных 30 кисты локализовались в теле и/или хвосте ПЖ. Во всех случаях диаметр кист превышал 5 см и колебался от 6 до 20,8 см (медиана 12 см). Расширение главного панкреатического протока от 4 до 11 мм диагностировали у половины пациентов (медиана 5,5 мм), гепатикохоледоха – от 8 до 12 мм – у 6 (16,67 %). Камни в желчном пузыре обнаружены у 14 больных. Во всех случаях уровень онкомаркеров был в пределах нормы. Показаниями к выполнению трансмурального эндоскопического дренирования, как и другие хирурги, считали наличие болевого синдрома, признаков инфицирования жидкостных скоплений, нарушение эвакуации из желудка или 12-перстной кишки, а также увеличение размеров жидкостного скопления [2–5]. Необходимым условием для выполнения процедуры считали наличие капсулы, толщина которой варьировалась от 1 до 6 мм.

При пункции кисты ПЖ через заднюю стенку желудка было получено мутное (27), прозрачное или желтоватое (7) и гнойное (2) содержимое. В одном случае при кисте головки ПЖ стент был установлен через заднюю стенку двенадцатиперстной кишки. У одного пациента при постановке стента удалось извлечь секвестр из полости кисты. При диагностике двухкамерной кисты было установлено два стента. В одном случае дренаж ввиду его

закупорки пришлось переставить через двое суток (2,78 %). При проведении эндоскопического вмешательства у двух пациентов (5,56 %) возникло незначительное кровотечение из краев соустья, которое было остановлено дополнительной коагуляцией.

Через 2–3 суток пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома, нормализацию температуры тела. Уровень амилазы оставался повышенным в 1,5–2 раза в 9 случаях. По результатам УЗИ и КТ киста через 2–3 дня после эндоскопического вмешательства полностью исчезла у 30,56 % пациентов, спалась на половину диаметра и более у 63,89 % и только у 5,56 % – уменьшилась незначительно (рис. 1–3).

В раннем послеоперационном периоде умерли трое пациентов (8,33 %). Причиной летального исхода послужила пневмония (1), хроническая болезнь почек 5-й стадии (1) и недиагностированная аденокарцинома ПЖ (1).

Стент удален через 4–7 месяцев после его установки у 27 из 33 выписанных. Состояние пациентов перед извлечением дренажа было удовлетворительным, боли



Рис. 1. Ближайшие и отдаленные результаты трансмурального эндоскопического дренирования псевдокист поджелудочной железы

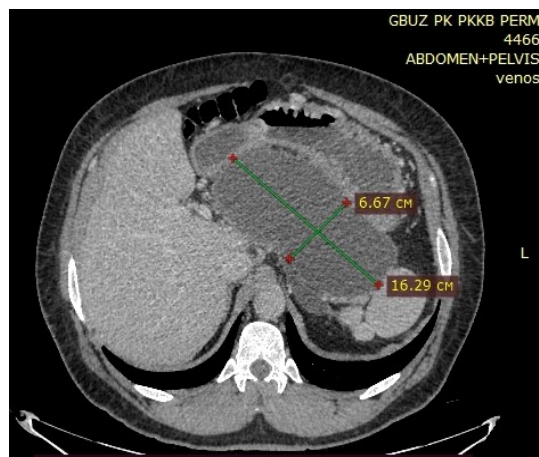


Рис. 2. КТ органов брюшной полости с болюсным усилением, артериальная фаза. В сальниковой сумке обнаружена постнекротическая псевдокиста ПЖ размерами 6,67×16,29 см с наличием капсулы, плотно прилегающая к задней стенке ПЖ

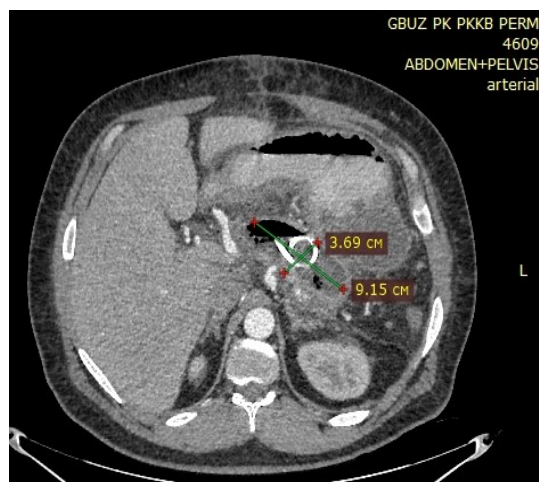


Рис. 3. КТ органов брюшной полости с болюсным усилением, артериальная фаза. В просвете псевдокисты ПЖ находится дренаж типа double pig tail. Полость псевдокисты ПЖ уменьшилась в размерах в два раза

в брюшной полости прошли или значительно уменьшились. Полость кист по результатам УЗИ и КТ полностью спалась или уменьшилась до щелевидной, что служило основным критерием целесообразности

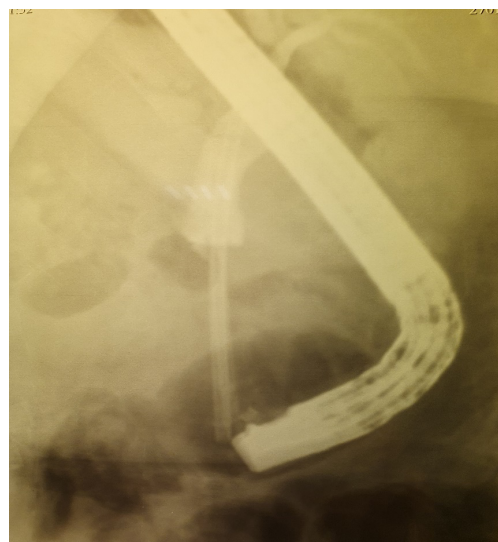


Рис. 4. Протяженный стеноз терминального отдела холедоха на фоне панкреатита. Эндоскопическая ретроградная папиллотомия и установка стента Фанели в гепатикохоледох

удаления внутреннего дренажа [4; 9]. В одном случае (2,77 %) киста, несмотря на нормальное положение стента, не спалась через три месяца. При МРТ-ХГ диагностировали протяженное сужение терминального отдела холедоха увеличенной головкой ПЖ. Проведена эндоскопическая ретроградная папиллотомия и установка стента Фанели в гепатикохоледох (рис.4), после чего киста уменьшилась в размерах в два раза.

Еще пяти пациентам стент не был удален, так как сохранялось кистозное образование ПЖ диаметром до 5 см. Им была выполнена МРТ-ХГ, при которой обнаружено сообщение кисты ПЖ с протоковой системой ПЖ. Эффективность трансмурального эндоскопического дренирования псевдокист ПЖ определяется наличием их связи с ГПП, протоковой гипертензией, а также проходимость стента и длительностью его функционирования [4, 9, 10]. При нарушениях оттока панкреатического сока и желчи целесообразно использовать транспапиллярное стентирование ГПП и желчных протоков

при функционирующем трансмуральном эндоскопическим дренаже.

Через 1–4 года после эндоскопического вмешательства удалось осмотреть 30 (90,91 %) пациентов. Двое пациентов за этот период умерли от декомпенсированного токсического цирроза печени, один переехал в другой регион. У остальных по данным КТ были обнаружены признаки хронического панкреатита: камни в ГПП и ткани ПЖ, ее атрофия. Девять пациентов с токсическим панкреатитом, которые продолжали злоупотреблять алкоголем, лечились консервативно 1–2 раза по поводу обострения хронического панкреатита. По результатам КТ отсутствие кист зарегистрировано в 24 случаях (80 %), кисты малого диаметра (от 15 до 24 мм) – в 3 (10 %) (см. рис. 1). У этих пациентов расширения ГПП и ОЖП не обнаружено, что свидетельствовало о нормальном оттоке панкреатического сока и желчи естественным путем. Пяти пациентам из них стент был удален через 10–14 месяцев после полного исчезновения просвета кисты по результатам контрольной КТ.

Кисты ПЖ сохранялись у трех пациентов (10 %). Они были оперированы по поводу осложнений панкреонекроза в срок до года после трансмурального эндоскопического дренирования псевдокист ПЖ. В одном случае в результате миграции стента вновь увеличились размеры кисты ПЖ с нарушением эвакуации из желудка. Пациентке выполнена «открытая» операция – наложение цистогастроанастомоза. В двух случаях через 7–10 месяцев после эндоскопического вмешательства в результате злоупотребления алкоголем снова возник острый панкреатит, который осложнился развитием ферментативного перитонита (1) и инфицированием содержимого кисты с наличием секвестров (1). Пациентам была выполнена лапаротомия, дренирование салниковой сумки, полости кисты, брюшной полости. У них в послеоперационном периоде сформировался

наружный панкреатический свищ с дебитом 200–250 мл в сутки. Им был установлен эндоскопический трапапиллярный стент в ГПП, что привело к закрытию панкреатического свища [11; 12].

В 14 случаях пациентам после трансмурального дренирования псевдокист ПЖ была выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита.

При проведении статистического анализа установлено, что клинический результат трансмурального эндоскопического дренирования псевдокист ПЖ зависел от исходной ширины ГПП и уровня амилазы крови до процедуры. Обнаружены положительные корреляции слабой и средней силы. Чем шире был ГПП и выше уровень амилазы крови, тем хуже был результат лечения ($r = 0,43$, $p = 0,03$; $r = 0,54$, $p = 0,04$ соответственно).

Выводы

1. Трансмуральное эндоскопическое дренирование псевдокист поджелудочной железы позволяет добиться полного исчезновения или значительного уменьшения их размеров через год и более после вмешательства в 90 % случаев.

2. Наличие кисты ПЖ по результатам УЗИ и КТ через 4–7 месяцев служит противопоказанием к удалению стента, а расширение общего желчного протока – показанием к его стентированию.

3. Клинический результат трансмурального эндоскопического дренирования в лечении псевдокист поджелудочной железы зависел от исходной ширины главного панкреатического протока и уровня амилазы крови.

Библиографический список

1. Парферов И.П., Бедин В.В., Коржева И.Ю., Шабунин А.В., Комиссаров Д.Ю., Венгеров В.Ю. Малотравматичные способы

лечения хронического панкреатита, осложненного изолированными псевдокистами поджелудочной железы. Московский хирургический журнал 2018; 5 (63): 45–50.

2. Лазуткин М.В., Ивануса С.Я., Шершень Д.П. Комплексное использование современных мини-инвазивных вмешательств под лучевым наведением в хирургическом лечении кист поджелудочной железы. Медицинская визуализация 2014; 4: 42–49.

3. Pereira E., Caldeira A., Leite S., Moreira T., Moutinho-Ribeiro P., Nines N., Bispo M. GRUPUGE Perspective: Endoscopic ultrasound-guided drainage of peripancreatic collections. GE Port Journal Gastroenterology 2020; 28 (1): 39–51.

4. Ивануса С.Я., Лазуткин М.В., Шершень Д.П., Елисеев А.В., Попов А.А. Дифференцированный подход к трансмуральному эндоскопическому дренированию у больных с жидкостными образованиями поджелудочной железы. Московский хирургический журнал 2022; (4): 9–19.

5. Farias G.F.A., Bernardo W.M., De Moura D.T.H., Guedes H.G., Brunaldi V.O., Visconti T.A.C., Gonçalves C.V.T., Sakai C.M., Matuguma S.E., Santos M.E.L.D., Sakai P., De Moura E.G.H. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocysts: Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e14255.

6. Bang J.Y., Wilcox C.M., Arnoletti J.P., Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. Dig Endosc. 2020; 32: 298–308.

7. Proença I.M., Lera dos Santos M.E., Hourneaux de Moura D.T., Ribeiro I.B., Matuguma S.E., Cheng S., McCarty T.R., Silvino do Monte Junior E., Sakai P., Hourneaux de Moura E.G. Role of pancreatography in the endoscopic management of encapsulated pancreatic collections – review and new proposed classification. World J Gastroenterol. 2020; 26 (45): 7104–7117.

8. Попов А.А. Современная диагностика и хирургическое лечение псевдокист поджелудочной железы (Обзор литературы). Известия Российской военно-медицинской академии 2021; 40 (S 1–1): 125–128.

9. Лазуткин М.В., Ивануса С.Я., Шершень Д.П., Попов А.А. Современные дренирующие вмешательства с хирургическим лечением кист поджелудочной железы. Известия Российской военно-медицинской академии 2020; 39 (3): 82–85

10. Ивануса С.Я., Демко А.Е., Лазуткин М.В., Батиг Е.В., Кулагин В.И., Попов А.А. Миниинвазивное наружное и внутреннее дренирование в хирургическом лечении кист поджелудочной железы. Журнал неотложной хирургии им. И.И. Джanelidze 2022; 3 (8): 56–60.

11. Феклюнин А.А., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Омран В.С. Профилактика осложнений транспапиллярных эндоскопических вмешательств. Известия Российской военно-медицинской академии 2021; 23 (3): 141–147

12. Малюга В.Ю., Давыдова С.В., Климов А.Е., Габоян А.С., Куприн А.А., Новоселова В.В. Возможности эндоскопического лечения больных с псевдокистами поджелудочной железы. Тихоокеанский медицинский журнал 2011; 46 (4): 14–16.

REFERENCES

1. Parfenov I.P., Bedin V.V., Korzbeva I.Yu., Vshabunin A.V., Komissarov D.Yu., Vengerov V.Yu. Low trauma treatment of chronic pancreatitis complicated by isolated pseudocysts of the pancreas. Moscow Surgical Journal 2018; 5 (63): 45–50 (in Russian).

2. Lazutkin M.V., Ivanusa S.Y., Shersben D.P. Integrated use modern miniinvasive interventions under radiation guidance in the surgical treatment pancreatic cysts. Medical Visualization 2014; 4: 42–49 (in Russian).

3. Pereira E., Caldeira A., Leite S., Moreira T., Moutinho-Ribeiro P., Nines N., Bispo M. GRUPUGE Perspective: Endoscopic ultrasound-guided drainage of peripancreatic collections. *GE Port Journal Gastroenterology* 2020; 28 (1): 39–51.

4. Ivanusa S.Y., Lazutkin M.V., Shershen D.P., Eliseev A.V., Popov A.A. Differentiated approach to transmural endoscopic drainage in patients with pancreatic fluid formations. *Moscow Surgical Journal* 2022; (4): 9–19 (in Russian).

5. Farias G.F.A., Bernardo W.M., De Moura D.T.H., Guedes H.G., Brunaldi V.O., Visconti T.A.C., Gonzalves C.V.T., Sakai C.M., Matuguma S.E., Santos M.E.L.D., Sakai P., De Moura E.G.H. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocysts: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14255.

6. Bang J.Y., Wilcox C.M., Arnoletti J.P., Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. *Dig Endosc.* 2020; 32: 298–308.

7. Proenza I.M., Lera dos Santos M.E., Hourneaux de Moura D.T., Ribeiro I.B., Matuguma S.E., Cheng S., McCarty T.R., Silvino do Monte Junior E., Sakai P., Hourneaux de Moura E.G. Role of pancreatography in the endoscopic management of encapsulated pancreatic collections – review and new proposed classification. *World J Gastroenterol.* 2020; 26 (45): 7104–7117. Published online Dec 7, 2020.

8. Popov A.A. Modern diagnostics and surgical treatment of pancreatic pseudocysts (Literature review). *Izvesiya of the Russian mili-*

tary medical academy 2021; 40 (S 1–1): 125–128 (in Russian).

9. Lazutkin M.V., Ivanusa S.Ya., Shershen D.P., Popov A.A. Modern drainage intervention in the surgical treatment pancreatic cysts. *Izvesiya of the Russian military medical academy* 2020; 39 (3): 82–85 (in Russian).

10. Ivanusa S.Y., Demko A.E., Lazutkin M.V., Batig E.V., Kulagin V.I., Popov A.A. Minimally invasive external and internal drainage in the surgical treatment of pancreatic cysts. *The Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze* 2022. 3 (8): 56–60 (in Russian).

11. Feklyunin A.A., Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Omran V.S. Prevention of complications of transpapillary endoscopic interventions. *Bulliten of the Russian military medical academy* 2021; 23 (3): 141–147 (in Russian).

12. Malyuga Y.Yu., Davidova S.V., Klimov A.E., Gaboyan A.S., Kuprin A.A., Novoselova V.V. Potential for endoscopic treatment of patients with pancreatic pseudocysts. *Pacific Medical Journal* 2011; 46 (4): 14–16 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 10.05.2023

Одобрена: 17.05.2023

Принята к публикации: 19.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Котельникова, Л.П. Опыт трансмурального эндоскопического дренирования в лечении псевдокист поджелудочной железы / Л.П. Котельникова, Д.В. Трушников, П.Д. Хлебников // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 92–99. DOI: 10.17816/pmj40392-99

Please cite this article in English as: Kotelnikova L.P., Trushnikov D.V., Khlebnikov P.D. Experience of transmural endoscopic drainage in treatment of pancreatic pseudocysts. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 92–99. DOI: 10.17816/pmj40392-99

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научный обзор

УДК 616.921.5

DOI: 10.17816/pmj403100-108

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В УЧЕБНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ СТУДЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА АСТРАХАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Р.С. Аракельян*, В.В. Василькова

Астраханский государственный медицинский университет, Россия

EPIDEMIOLOGY OF NEW CORONAVIRUS INFECTION IN EDUCATIONAL PROCESS OF STUDENTS OF PEDIATRIC FACULTY OF ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

R.S. Arakelyan*, V.V. Vasilkova

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Цель. Описать и охарактеризовать учебную программу по новой коронавирусной инфекции в учебном процессе студентов педиатрического факультета Астраханского ГМУ.

Материалы и методы. Рабочая программа «Эпидемиология и профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19» разработана сотрудниками кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета в 2021 г. и внедрена в учебный план

© Аракельян Р.С., Василькова В.В., 2023

тел. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astraخان@rambler.ru

[Аракельян Р.С. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-7549-2925; Василькова В.В. – доцент, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-7539-1910].

© Arakelyan R.S., Vasilkova V.V., 2023

tel. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astraخان@rambler.ru

[Arakelyan R.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORCID: 0000-0001-7549-2925; Vasilkova V.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORCID: 0000-0002-7539-1910].

обучения студентов IV курса (8-й семестр) по специальности 31.05.02 «Педиатрия» в виде факультативной дисциплины.

Результаты. На изучение дисциплины отводится 72 академических часа, из которых 50 % (36 ч) отводится на аудиторную работу преподавателя со студентами, в том числе 33,3 % (12 ч) – на лекции, а остальные 66,7 % – на практические занятия. Самостоятельная работа студентов с учебной литературой, образовательным порталом Астраханского ГМУ и электронными ресурсами занимает оставшиеся 50 % (36 ч). На последнем занятии обучающиеся сдают зачет, проходящий в виде итогового тестирования (100 тестовых заданий).

Выводы. Можно отметить, что те студенты, которые прослушали полный курс лекций и практических занятий по эпидемиологии и профилактике новой коронавирусной инфекции, на старших курсах (V и VI курсы) намного лучше ориентируются в эпидемиологии, клинике, диагностике и профилактике не только инфекций с аэрогенным механизмом передачи, но и других инфекций с различными механизмами и путями передачи, нежели студенты, которые не изучали данную дисциплину.

Ключевые слова. Новая коронавирусная инфекция, учебный процесс, практические задания, лекции, ситуационные задачи, тестовый контроль.

Objective. To describe and characterize the curriculum regarding a new coronavirus infection in the educational process of students of the Pediatric Faculty of Astrakhan State Medical University.

Materials and methods. The working program "Epidemiology and Prevention of New Coronavirus Infection COVID-19" (hereinafter referred to as the Program) was developed by the staff of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Astrakhan State Medical University in 2021 and introduced into the curriculum of fourth-year students (8th semester) in the specialty 31.05.02 "Pediatrics" as an optional discipline.

Results. Seventy-two academic hours are assigned for the study of the discipline, of which 50 % (36 hours) – for classroom work of the teacher with students including 33.3 % (12 hours) – for lectures, and the remaining 66.7 % – for practical classes. Independent work of students with the educational literature, educational portal of Astrakhan State Medical University and electronic resources takes the remaining 50 % (36 hours). At the last lesson, students take a test in the form of a final test (100 test tasks).

Conclusions. Thus, summing up all of the above, we can note that those students, who have attended a full course of lectures and practical classes on epidemiology and prevention of a new coronavirus infection, at the senior courses (5th and 6th courses) much better orientate themselves in epidemiology, clinic, diagnostics and prevention of not only infections with an aerogenic transmission mechanism, but also other infections with different mechanisms and transmission routes than students who have not studied this discipline.

Keywords. New coronavirus infection, educational process, practical tasks, lectures, situational tasks, test control.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ООН, к 2050 г. население нашей планеты может достичь 10 млрд человек. Изменение окружающей среды, тенденция к потеплению климата, увеличение плотности населения, а также высокая миграционная активность способствуют быстрому распространению инфекций, особенно передающихся воздушно-капельным путем [1; 2]. С началом нового тысячелетия человечество столкнулось с огромным «всплеском» ранее неизвестных инфекционных заболеваний, о которых не было никаких данных.

На смену особо опасным бактериальным инфекциями пришли вирусные. Пандемия коронавирусной инфекции уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения [3–5].

Пандемия была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. Причиной заболевания был заявлен новый коронавирус 2 (SARS-CoV-2), который вызывает тяжелый острый респираторный синдром. Новое заболевание существенно повлияло на образ жизни, экономику, социальную жизнь и образование миллиардов людей [6; 7].

Первые сообщения из Китая указывали на то, что неврологические симптомы наблюдаются примерно у 36 % госпитализированных пациентов с COVID-19 [8; 9].

С момента появления первых случаев заболевания в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г. болезнь распространилась по всему миру [10].

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции охватывает множество вариантов течения – от бессимптомного носительства до тяжелых форм с развитием полиорганной недостаточности [11].

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) – это глобальная пандемия, от которой пострадали и продолжают страдать миллионы людей, погибали и продолжают погибать сотни тысяч человек. Китайские исследователи установили, что наиболее распространенными клиническими проявлениями заболевания являются: повышение температуры тела и лихорадка (в 87,3 % случаев), сухой кашель (58,1 %), одышка (31,2 %), мышечная слабость, боль в мышцах (35,5 %) и различной степени выраженности дыхательные нарушения (31,2 %). На основании КТ-исследований было выявлено, что в 75,7 % случаев имеется двусторонняя пневмония, а у 69,9 % больных определялся характерный для коронавирусной инфекции симптом «матового стекла». Но, несмотря на это, более углубленное понимание COVID-19 выявило множество других клинических проявлений. Кашель, одышка, боль в горле, ринорея, заложенность носа, острый тонзиллит, увеличенные шейные лимфатические узлы или головокружение – это симптомы, с которыми отоларинголог может столкнуться при обследовании пациентов с COVID-19 [6]. К сожалению, в дальнейшем в эпидемический процесс было вовлечено и детское население планеты. По литературным данным заболеваемость новой коронавирусной инфекцией среди детей ниже, чем

взрослого населения, инфекция протекает легче, и только 1 % заболевших детей требует госпитализации. Однако у детей регистрируются и тяжелые случаи заболевания. Первые больные COVID-19 в России были зарегистрированы в конце января 2020 г., а убедительный рост заболеваемости отмечался с апреля до июня 2020 г. – первая волна COVID-19, вызванная Ухань-подобным вирусом с развитием тяжелых форм (6 %), в основном у лиц пожилого возраста [12].

Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в мире постоянно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число зарегистрированных случаев вплотную приблизилось к 200 млн человек. Из них почти 6 млн заболевших приходится на долю Российской Федерации [13–15].

В связи с этим было принято решение о введении в учебный процесс медицинских вузов страны дисциплины, посвященной новой коронавирусной инфекции.

Цель исследования – описать и охарактеризовать учебную программу по новой коронавирусной инфекции в учебном процессе студентов педиатрического факультета Астраханского ГМУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рабочая программа «Эпидемиология и профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19» (далее – Программа) разработана сотрудниками кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета в 2021 г. и внедрена в учебный план обучения студентов IV курса (8-й семестр) по специальности 31.05.02 «Педиатрия» в виде факультативной дисциплины.

В основу Программы положены ФГОС ВО по направлению подготовки (специаль-

ности) 31.05.02 «Педиатрия», утвержденные Министерством образования и науки РФ 12 августа 2020 г., а также учебный план по специальности 31.05.02 «Педиатрия», утвержденный ученым советом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в 2020, 2021 и 2022 гг.

Также рабочая программа учебной дисциплины неоднократно одобрялась на заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии в 2020–2022 гг.

Сама же Программа была одобрена и утверждена на ученом совете педиатрического факультета Астраханского ГМУ (2020–2022 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью новой Программы в процессе обучения студентов педиатрического факультета является предупреждение возникновения, снижение и ликвидация новой коронавирусной инфекции среди населения, недопущение ее распространения, предупреждение выноса инфекций за ее пределы, а также поддержание санитарно-эпидемиологической безопасности на определенной территории.

Непосредственно задачами дисциплины являются: обучение основам новой коронавирусной инфекции с точки зрения эпидемиологического подхода в изучении болезней человека; изучение общей характеристики возбудителей новой коронавирусной инфекции, состояния внутренних органов и систем человека, изучение патогенного влияния коронавирусов на организм человека. Одной из задач является умение провести поиск диагноза больного новой коронавирусной инфекцией, а также изучение основных методов исследований биологического материала, получаемого от людей.

При изучении дисциплины обучающиеся должны знать свойства вирусов, вызывающих заболевание; сущность патогенеза

новой коронавирусной инфекции; ведущие симптомы клинических форм заболевания, методы лабораторных исследований для подтверждения и/или опровержения диагноза, показания для обязательной госпитализации при инфекционном процессе. Также обучающиеся должны владеть знаниями при проведении дифференциального диагноза новой коронавирусной инфекции с другими респираторными вирусными инфекциями, а также уметь провести профилактику заболевания среди различных групп населения.

Одним из непереносимых условий обучения студентов на кафедре по новой Программе являются ранее полученные знания по оценке тяжести состояния больного, проведение специальных методов исследования по определению показаний для госпитализации больных с заболеванием. При обучении по данной Программе обучающиеся должны уметь правильно и грамотно провести дифференциальный диагноз новой коронавирусной инфекции с другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Обучающимся необходимо знать и уметь правильно обосновать клинический диагноз, направить пациента на экспертизу временной нетрудоспособности, уметь провести необходимые противоэпидемические мероприятия в очагах новой коронавирусной инфекции и очагах ОРВИ.

При изучении Программы обучающиеся должны иметь представление о том, как провести полное клиническое обследование больного новой коронавирусной инфекцией (сбор анамнеза заболевания, эпидемиологический анамнез, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, включая исследование); внутривенные вливания (струйные, капельные), подкожные и внутримышечные инъекции. Всем обучающимся необходимо иметь знания оценки клинических и биохимических анализов биологи-

ческого материала; суметь оценить результаты иммуноферментного анализа. Также уметь оценить данные инструментальных методов исследования (КТ, МРТ, УЗИ, рентгенологическое исследование) при подозрении на новую коронавирусную инфекцию. Одной из основных задач при изучении материала Программы является умение взятия материала на исследование при подозрении на новую коронавирусную инфекцию и умение составить план обследования пациента при подозрении на новую коронавирусную инфекцию.

Изучаемая дисциплина относится к факультативной части профессионального цикла, для изучения которой необходимы знания, умения и навыки, полученные ранее (на младших курсах) при изучении таких дисциплин, как микробиология, иммунология, эпидемиология, инфекционные болезни (табл. 1).

На изучение дисциплины отводится 72 академических часа, из которых 50 % (36 ч) отводится на аудиторную работу преподавателя со студентами, в том числе 33,3 % (12 ч) – на лекции, а остальные 66,7 % – на практические занятия. Самостоятельная работа студентов с учебной литературой, образовательным порталом Астраханского ГМУ и электронными ресурсами занимает оставшиеся 50 % (36 ч). На последнем занятии обучающиеся сдают зачет, проходящий в виде итогового тестирования (100 тестовых заданий) (табл. 2).

Все занятия проводят высококвалифицированные сотрудники кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. Лекционный материал обучающимся предоставляют три преподавателя (доценты), практические занятия со студентами проводят четыре преподавателя кафедры (три доцента и один ассистент) (табл. 3).

Таблица 1

Знания, умения и навыки, полученные студентами IV курса педиатрического факультета по предшествующим дисциплинам при изучении ими новой факультативной Программы

Дисциплина	Знать	Уметь	Навыки
<i>Микробиология</i>	Возбудителей патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, имеющих медицинское значение	Отличать больных с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами от других категорий больных	Применять на практике знания по микробиологии
Иммунология	Иммунитет, виды иммунитета. Показаниям и противопоказаниям к проведению экстренной иммунопрофилактики	Провести на месте экстренную иммунопрофилактику при подозрении на особо опасную и/или опасную инфекцию	Применять на практике знания по иммунопрофилактике
Эпидемиология	Эпидемический процесс: источник, пути и факторы передачи инфекции и восприимчивый организм. Проведение дезинфекционно-дезинсекционных мероприятий различных объектов	Применять на практике полученные знания	Проведения противоэпидемических мероприятий у больных инфекционной патологией
Инфекционные болезни	Лечение и профилактические мероприятия в отношении инфекционного больного	Отличать больных соматической патологией от больных инфекционной патологией	Проведения противоэпидемических мероприятий у больных инфекционной патологией

Таблица 2

Наименование тем лекций и практических занятий по факультативной дисциплине «Эпидемиология и профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19»

Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела
Биология коронавирусов	Таксономия и происхождение. Геном коронавирусов. Молекулярная патология тяжелых коронавирусных инфекций. Возникновение острой дыхательной недостаточности из-за прямого воздействия вируса на дыхательные пути. Острое повреждение легких на фоне антител к 8-белку вируса, вызвавшего инфекцию. Нейробиология опасных коронавирусных инфекций. Васкулярная патология при коронавирусной инфекции. Иммунный ответ на коронавирусы. Устойчивость коронавирусов к окружающей среде и в аэрозольном состоянии
Эпидемиология вируса	Общие сведения о вирусе. Номенклатура. Геномная эпидемиология вируса первой волны пандемии. Геномная эпидемиология второй волны пандемии. Геномная эпидемиология третьей волны пандемии. Поиски природного резервуара вируса. Формирование новых вариантов вируса в иммунодефицитных популяциях и очагах
Причины пандемического распространения вируса	Устойчивость вируса в аэрозолях и на поверхностях. Влияние взаимодействия «вирус – клетка» на распространение новой коронавирусной инфекции. Внутриклеточная продукция вируса. Продукция вируса в легких человека.
Причины тяжелого течения новой коронавирусной инфекции	Общие причины тяжелого течения. «Разбалансировка» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Генетические факторы пациента, предрасполагающие к вирусу и тяжелому течению новой коронавирусной инфекции. Цитокиновый шторм. Сепсис. Антителозависимое усиление инфекции. Новая коронавирусная инфекция при ВИЧ-инфекции
Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции	Методы диагностики новой коронавирусной инфекции
Противоэпидемические мероприятия в очаге новой коронавирусной инфекции	Противоэпидемические мероприятия в очаге новой коронавирусной инфекции, направленные на три звена эпидемического процесса
Итоговый зачет	—

Таблица 3

Лекционный материал дисциплины и виды учебной работы

Наименование раздела дисциплины	Виды учебной работы, акад. ч			
	лекции	пр. занятия	сам. работа	всего
Биология коронавирусов	2	4	6	12
Эпидемиология вируса	2	4	6	12
Причины пандемического распространения вируса	2	4	6	12
Причины тяжелого течения новой коронавирусной инфекции	2	4	6	12
Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции	2	4	6	12
Противоэпидемические мероприятия в очаге новой коронавирусной инфекции	2	4	6	12
Итого	12	24	36	72

Все задействованные в проведении данной дисциплины преподаватели имеют соответствующую подготовку по вопросам новой коронавирусной инфекции (115 ч).

На каждом занятии студенты совместно с преподавателем разбирают клинические примеры, решают ситуационные задачи, отвечают на вопросы тестового контроля.

При изучении данной дисциплины обучающиеся осваивают вопросы, связанные с новой коронавирусной инфекцией, в современной научной и научно-методической литературе, нормативных документах, монографиях.

Выводы

Таким образом, подводя итог всему вышесказанному, можно отметить, что те студенты, которые прослушали полный курс лекций и практических занятий по эпидемиологии и профилактике новой коронавирусной инфекции, на старших курсах (V и VI курсы) намного лучше ориентируются в эпидемиологии, клинике, диагностике и профилактике не только инфекций с аэрогенным механизмом передачи, но и других инфекций с различными механизмами и путями передачи, нежели студенты, которые не изучали данную дисциплину.

Библиографический список

1. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. М. 2020.
2. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. [и др.] Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины 2020; 10 (2): 87–93.

3. Бегова М.Р., Нетесов С.В., Аульченко Ю.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология 2020; 38 (2): 51–58.

4. Соколов С.А., Симакова А.И., Плехова Н.Г., Шестакова И.В., Михайлов А.О. Дескриптивные эпидемиологические исследования новой коронавирусной инфекции в Приморском крае за 2020–2022 годы. Пульс 2022; 24–7: 40–44.

5. Фатеева А.В., Гурина Л.И. COVID-19 у онкологических пациентов в Приморском крае: заболеваемость и летальность. Тихоокеанский медицинский журнал 2020; 4: 5–9.

6. Казимирик А.А., Казимирик А.Д., Авдеев Ю.А. Диагностика пациентов с COVID-19 и без COVID-19 путем классификации звука кашля. Актуальные проблемы международных отношений в условиях формирования мультиполярного мира: сборник научных статей 10-й Международной научно-практической конференции. Курск 2021; 168–173.

7. Яровая Т.В., Сидяков Д.Ю. Социальные последствия пандемии новой коронавирусной инфекции в контексте качественного развития современного российского общества. Евразийский союз ученых 2020; 7–6 (76): 56–64.

8. Прохорова М.В., Яковлев А.И., Вознюк И.А. и др. Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2022; 16–3: 15–24.

9. Nammoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Stroke. 2021; 16 (2): 137–149.

10. Кантария Р.О., Мойсюк Ян.Г., Прокопенко Е.И. и др. Особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции у

реципиентов ренального трансплантата. Трансплантология 2021; 13–4: 339–355.

11. Слесарева Т.А., Груздева О.В., Тарасова О.Л. и др. Использование 8-diff клинического анализа крови больных для оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины 2022; 34–4: 149–160.

12. Абрамова Ю.С., Мусатова В.В., Цурова М.И., Ждан Д.В. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей первого года жизни. Молодежный инновационный вестник 2022; 11-S1: 183–186.

13. Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19). ВОЗ, available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>].

14. Евсеев А.Б. Особенности питания при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Бюллетень науки и практики 2021; 7–9: 417–424.

15. Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Кочнева А.О., Комарова Ж.Е. Новая коронавирусная инфекция в практике врача-оториноларинголога. Российская оториноларингология 2020; 19–4 (107): 8–12.

REFERENCES

1. World Health Organization. Clinical guidelines for the management of patients with severe acute respiratory infection with suspected infection with a new coronavirus (2019-nCoV). Temporary recommendations. Moscow 2020 (in Russian).

2. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. et al. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *Archive of Internal Medicine* 2020; 10 (2): 87–93.

3. Bevova M.R., Netesov S.V., Aulchenko Y.S. New coronavirus infection COVID-19. *Molecular*

genetics, microbiology and virology 2020; 38 (2): 51–58 (in Russian).

4. Sokotun S.A., Simakova A.I., Plekbova N.G., Sbestakova I.V., Mikbailov A.O. Descriptive epidemiological studies of a new coronavirus infection in Primorsky Krai for 2020–2022. *Pulse* 2022; 24–7: 40–44 (in Russian).

5. Fateeva A.V., Gurina L.I. COVID-19 in cancer patients in Primorsky Krai: morbidity and mortality. *Pacific Medical Journal* 2020; 4: 5–9 (in Russian).

6. Kazimirik A.A., Kazimirik A.D., Avdeev Yu.A. Diagnostics of patients with COVID-19 and without COVID-19 by classification of cough sound. In the collection: Actual problems of international relations in the conditions of the formation of a multipolar world. Collection of scientific articles of the 10th International Scientific and Practical Conference. Kursk 2021; 168–173 (in Russian).

7. Yarovova T.V., Sidiyakov D.Y. Social consequences of the pandemic of a new coronavirus infection in the context of the qualitative development of modern Russian society. *Eurasian Union of Scientists* 2020; 7–6 (76): 56–64 (in Russian).

8. Prokhorova M.V., Yakovlev A.I., Voznyuk I.A. et al. Inflammation and endotheliotoxicity: pathogenetic facets of central nervous system damage in a new coronavirus infection. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2022; 16–3: 15–24 (in Russian).

9. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2021; 16 (2): 137–149.

10. Kantaria R.O., Moisyuk Jan.G., Prokopenko E.I. et al. Features of the course and outcomes of a new coronavirus infection in renal transplant recipients. *Transplantology* 2021; 13–4: 339–355 (in Russian).

11. Slesareva T.A., Gruzdeva O.V., Tarasova O.L. et al. The use of 8-diff clinical blood analysis of patients to assess the severity of a

new coronavirus infection. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2022; 34–4: 149–160 (in Russian).

12. Abramova Yu.S., Musatova V.V., Tsurova M.I., Zhdan D.V. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of the first year of life. *Youth Innovation Bulletin* 2022; 11-S1: 183–186 (in Russian).

13. Outbreak of a new coronavirus infection (COVID-19). WHO, available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (in Russian).

14. Evseev A.B. Nutrition features in the new coronavirus infection (COVID-19). *Bulletin of Science and Practice* 2021; 7–9: 417–424 (in Russian).

15. Egorov V.I., Mustafaev D.M., Kochneva A.O., Komarova Zh.E. A new coronavirus infection in the practice of an otorhinolaryngologist. *Russian otorhinolaryngology* 2020; 19–4 (107): 8–12 (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: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Аракельян, Р.С. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции в учебно-образовательном процессе студентов педиатрического факультета Астраханского государственного медицинского университета / Р.С. Аракельян, В.В. Василькова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 100–108. DOI: 10.17816/pmj403100-108

Please cite this article in English as: Arakelyan R.S., Vasilkova V.V. Epidemiology of new coronavirus infection in educational process of students of Pediatric Faculty of Astrakhan State Medical University. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 100–108. DOI: 10.17816/pmj403100-108

Научная статья

УДК 616.2: 616-053.2-084-039.57

DOI: 10.17816/pmj403109-115

РОЛЬ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.В. Минаева¹, Е.А. Кочергина^{1*}, И.Г. Шинкарик², Р.Н. Трефилов³

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

²Городская детская клиническая больница № 3 имени И.П. Корюкиной, г. Пермь,

³Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, г. Москва, Россия

ROLE OF CHILDREN'S POLYCLINIC IN PRIMARY PREVENTION OF DISEASES

N.V. Minaeva¹, E.A. Kochergina^{1*}, I.G. Shinkarik², R.N. Trefilov³

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Children's Clinic Hospital № 3 named after I.P. Koryukina, Perm,

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Цель. Провести одномоментное описательное исследование реализации профилактического направления работы детской поликлиники в современных условиях. Современным трендом российской медицины является ее профилактическая направленность. В результате масштабных преобразований первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в последние десятилетия в детских поликлиниках сформировались структурные подразделения, занимающиеся вопросами состояния здоровья детей, медико-социальными проблемами и вопросами обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия детских учреждений.

Материалы и методы. На примере типовой городской детской поликлиники второго уровня кратко представлен функционал и результаты работы структурных подразделений детской поликлиники, принимающих участие в профилактической работе с детским населением.

Результаты. Реализация профилактического направления работы отделения педиатрического, консультативно-диагностического и организации медицинской помощи детям в организованных коллективах позволили увеличить долю профилактических посещений в 2022 г. до 47 %, обеспечить охват

© Минаева Н.В., Кочергина Е.А., Шинкарик И.Г., Трефилов Р.Н., 2023

тел. +7 912 588 37 58

e-mail: keaperm@mail.ru

[Минаева Н.В. – проректор по образовательной деятельности, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Кочергина Е.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Шинкарик И.Г. – главный врач; Трефилов Р.Н. – кандидат медицинских наук, врач-методист].

© Minaeva N.V., Kochergina E.A., Shinkarik I.G., Trefilov R.N., 2023

tel. +7 912 588 37 58

e-mail: keaperm@mail.ru

[Minaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Deputy Rector for Educational Activity, Head of the Department of Pediatrics with Course of Outpatient Pediatrics; Kochergina E.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics with Course of Outpatient Pediatrics; Shinkarik I.G. – Chief Physician; Trefilov R.N. – Candidate of Medical Sciences, physician-methodist].

профилактическими осмотрами на 98–100 %, охват своевременной вакцинацией – 97 % контингента. На 25 % был снижен уровень заболеваемости детей до года. Отделение медико-социальной помощи детям индивидуально сопровождает детей и их родителей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. В Центре здоровья детской поликлиники проводится шесть типов скрининговых исследований; при выявлении отклонений в состоянии здоровья предоставляются индивидуальные рекомендации по формированию поведенческих стереотипов с целью сохранения здоровья.

Выводы. Организация структуры и функционал современной детской поликлиники обеспечивают эффективную профилактику заболеваний и создают оптимальные условия для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей, защиты их от инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова. Детская поликлиника, первичная профилактика, факторы риска, здоровье детей, диспансеризация, медико-социальная помощь.

Objective. To carry out a single-stage descriptive study of realizing preventive direction in the work of a children's polyclinic in modern conditions. A modern trend of Russian medicine is its preventive direction. As a result of great modifications of the primary medico-social care during the recent years, there were formed structural departments dealing with the status of children's health, medico-social problems, provision of sanitary and epidemiological conditions of child-care facilities in children's polyclinics.

Materials and methods. Using the example of a standard children's polyclinic of the second level, the results of work of structural departments of children's polyclinic involved in preventive work with child population are presented.

Results. Realization of preventive directions in the work of pediatric and consultative-diagnostic departments and organization of medical care permitted to increase the share of preventive visits in 2022 to 47%, to ensure covering with preventive examinations up to 98-100%, vaccination – 97% of the contingent. The level of sickness rate among infants under one year decreased by 25%. The department of medico-social care individually follows up children and their parents in difficult conditions of life. At the Center of Health, six types of screening investigations, individual recommendations regarding the formation of behavioral stereotypes for maintaining health are provided in children's polyclinic.

Conclusions. Organization of the structure and functional of modern children's polyclinic provide an effective prevention of diseases and create optimal conditions for formation of children's health, their physical and intellectual abilities, prevention of infectious and noninfectious diseases.

Keywords. Children's polyclinic, primary preventive measures, children's health, prophylactic medical examination, medico-social care.

ВВЕДЕНИЕ

Поликлиника является основным звеном в системе лечебно-профилактической помощи детскому населению, она ответственна за медицинское обеспечение каждого пятого гражданина страны. Отличие в организации работы детской поликлиники по сравнению с поликлиникой, оказывающей медицинскую помощь взрослому населению, состоит в значительном объеме профилактической помощи и ее специфике. От уровня организации профилактических мероприятий, мониторинга их показателей зависят и уровень заболеваемости детского населения, и показатели детской смертности.

Цель исследования – на примере типовой детской поликлиники государственной системы здравоохранения проследить динамику развития современной амбулаторной педиатрической службы в целом и ее профилактического направления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая историческая справка. Поликлиника ГБУЗ ПК «ГДКБ № 3 имени Корюкиной И.П.» (главный врач И.Г. Шинкарик, зав. поликлиникой И.Н. Баженова) начинала свою историю в середине прошлого века с детской консультации по обслуживанию детей в возрасте до 3 лет на четыре педиатрических уча-

ствах, расположенных на базе поликлиники для взрослого населения Ленинского района г. Перми на ул. Кирова, 45 [1]. В 1950 г. уже самостоятельная детская поликлиника вошла в состав городской детской больницы № 3, осуществляла консультативно-диагностическую помощь на восьми педиатрических участках детям в возрасте до 14 лет, открыла прием первых детских врачей-специалистов в отдельном здании на ул. Ленина, 41. В 1970 г. поликлиника получила первый этаж в пятиэтажном здании по ул. Большевикская, 166, была рассчитана на 90 посещений в смену, обслуживала 17 тысяч детского населения Ленинского района города, в том числе почти тысячу детей в возрасте до года. В настоящее время детская поликлиника в составе ГДКБ № 3 относится ко второму уровню медицинских организаций, оказывающих ПМСП [2]. Плановая мощность поликлиники составляет 113 посещений в смену, фактическая в 2022 г. составила 289,3. Перегруженность поликлиники по посещениям составила 176,3 в смену, недостаток площадей – 773 м². По данным на 2022 г. в поликлинике имеется 10 педиатрических участков, на каждом из них в среднем наблюдается 861 ребенок, в том числе до года – по 25. Функция врачебной должности по участковой педиатрии выполнена на 114 %.

Профилактическая работа. Основную роль в профилактической работе детской поликлиники играет педиатрическое отделение [2]. Объем профилактической помощи, оказываемой участковыми педиатрами в 2022 г., составил 47,2 % (целевые показатели 60 %). В функциональные обязанности участкового педиатра входят такие профилактические мероприятия, как проведение дородовых патронажей, динамическое наблюдение за детьми первого года жизни, организация рационального вскармливания, закаливания, профилактика рахита, хронических расстройств пищеварения, анемии и других заболеваний, профилактическое наблюдение за

неорганизованными детьми от года до семи лет, диспансеризация детей с хроническими заболеваниями, диспансеризация подростков, передача их во взрослую поликлинику, работа по санитарному просвещению родителей гигиеническому воспитанию детей, формирование приверженности к здоровому образу жизни. Особое внимание уделяется сопровождению детей первого года жизни, выявлению и устранению факторов риска, прогнозированию состояния здоровья на ранних этапах развития ребенка, начиная с антенатального периода. Количество детей до года, находящихся под наблюдением в поликлинике, уменьшилось за последние 10 лет в два раза (с 511 детей в 2013 г. до 255 в 2023 г.). Среди критериев качественного наблюдения – показатели грудного вскармливания, составившие в 2022 г. у детей до шести месяцев 79,5 %; охват профилактическими осмотрами – 98,2 %, неонатальным и аудиологическим скринингом – 100 %, охват своевременной вакцинацией – 97 %. Высокий уровень данных показателей позволили на 25 % снизить заболеваемость детей до года в 2022 г. – 2572,5‰ против 3399,4‰ в 2021 г.

В состав педиатрического отделения входит кабинет здорового ребенка, задачами которого является обучение родителей основным приемам и правилам воспитания здорового ребенка (режим, питание, физическое воспитание и закаливание, уход), санитарно-гигиеническое просвещение родителей по вопросам воспитания детей, организация занятий в школе молодых матерей и отцов, профилактика фоновых заболеваний. Пациенты должны посещать его ежеквартально в возрасте до года и затем 2 раза в год [2].

Профилактические мероприятия составляют значительную часть функционала консультативно-диагностического отделения поликлиники, врачи-специалисты которого принимают участие в профилактических осмотрах детского населения и диспансериза-

ции детей с хронической патологией (вторичная и третичная профилактика заболеваний). Специализированная помощь в поликлинике ГБУЗ ПК ГДКБ № 3 им. И.П. Корюкиной оказывается по 14 специальностям. Функция врачебной должности врачами-специалистами выполнена в 2022 г. на 96,5 %. На диспансерном учете у специалистов поликлиники находится 35 % от прикрепленного детского населения. Компактное расположение кабинетов врачей-специалистов, функциональной и лабораторной диагностики позволяет проводить весь объем обследований за 1–2 дня, что обеспечивает 100%-ный охват профилактическими медицинскими осмотрами. Для выполнения стандартов профилактических и диспансерных осмотров консультативно-диагностическое отделение оснащено современным диагностическим оборудованием, полученным в рамках национального проекта «Здоровье» в 2006 г. Одним из направлений национального проекта «Здоровья» стало развитие профилактического направления: в рутинную практику был введен неонатальный скрининг новорожденных, вакцинация в рамках проекта против гепатита В, краснухи и гриппа, дополнительная диспансеризация, санитарное просвещение населения и пропаганда здорового образа жизни. В этот период в поликлинику поступили – УЗИ-аппараты, лабораторно-аналитический комплекс, ЭКГ-аппараты, комплекс для проведения велоэргометрии и исследования функции внешнего дыхания, аппарат для проведения фиброгастродуоденоскопии. Проект вывел поликлиники города на качественно новый уровень, преобразовал их в современные лечебные учреждения с новейшим оборудованием, что позволило пациентам проходить полный цикл медицинского обслуживания по своему заболеванию и выполнять комплекс профилактических мероприятий (диагностику, лечение, реабилитацию и диспансерное наблюдение) в поликлинике по месту жительства.

Здоровье детей и подростков в организованных детских коллективах. Отделения организации медицинской помощи детям в организованных коллективах – одно из важных структурных подразделений в детской поликлинике. Основная часть детского населения России посещает образовательные учреждения; охрана здоровья в них обеспечивается при совместной работе сотрудников медицинских и образовательных организаций [3]. Весь функционал врача организованного коллектива тоже относится к профилактической работе. В настоящее время поликлиника Ленинского района обслуживает 10 575 детей из 14 дошкольных образовательных учреждений, девять школ и колледжа. Врач, работающий в этом отделении, занимается профилактикой во всех ее проявлениях, следит за рациональной организацией учебного процесса, контролирует соблюдение санитарно-гигиенических норм обучения, питания, физического воспитания, трудового обучения, проводит вакцинацию и диспансеризацию детей, посещающих организованные коллективы, осуществляет оздоровительные мероприятия и формирует стереотипы здорового образа жизни, работает с группами несовершеннолетних повышенного медицинского и биологического риска. Прямое влияние на демографические процессы оказывает состояние репродуктивного здоровья подростков. Раннему выявлению расстройств репродуктивной сферы способствуют ежегодные профилактические осмотры с участием гинекологов, урологов-андрологов, эндокринологов. Особое место в профилактике занимают вопросы охраны психического здоровья школьников, консультации психологов в составе бригады специалистов, использование тестов для диагностики психосоматики и когнитивных нарушений. В структуре факторов, влияющих на здоровье, семейные и школьные составляют более половины, они же считаются наиболее управ-

ляемыми за счет оптимальной организации медико-социального сопровождения.

Восстановительное лечение. Реабилитация. В рамках вторичной и третичной профилактики в поликлинике сегодня работает отделение восстановительного лечения в состав которого входят: физиотерапевтический кабинет, спелеокамера, ванное отделение и ингаляторий, кабинеты массажа, зал ЛФК [4]. В отделении решаются вопросы комплексной медицинской реабилитации детей с различными заболеваниями физическими и психолого-педагогическими методами с позиции профилактики детской инвалидности. Ежегодно лечение в отделении получают около 1000 детей, в 2022 г. пролечено 796 детей с различной патологией. На базе этого отделения открыты койки дневного стационара, где дети с хроническими заболеваниями получают противорецидивное лечение для профилактики обострений основного заболевания. В 2022 г. курсовое лечение в дневном стационаре получили 285 детей разного возраста.

Медико-социальная помощь детям.

Российское здравоохранение является социально ориентированным. Участковый педиатр при лечении и профилактике заболеваний нередко сталкивается с социальными проблемами семьи. По приблизительным оценкам, не менее 20 % детского населения Российской Федерации могут находиться в трудной жизненной ситуации [5]. Дети из этой группы имеют более высокие показатели заболеваемости и младенческой смертности. В 2009 г. в поликлинике было создано отделение медико-социальной помощи (ОМСП), нормативное обеспечение работы которого постоянно совершенствуется [6]. Медико-социальная работа направлена на выявление фактов детского и семейного неблагополучия, его коррекцию с помощью индивидуальных программ. Мониторинг социального неблагополучия проводится участковым педиатром постоянно, независимо от возраста ребенка, так как риски детского и семейного не-

благополучия могут возникнуть в любое время (потеря работы, смерть или болезнь одного из родителей и т.д.). Функциями отделения являются: выявление и работа с семьями «социального риска»; психолого-социальная помощь детям и их родителям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации (опекаемые, дети-инвалиды, многодетные; работа по профилактике употребления алкоголя и психотропных веществ); формирование банка данных, взаимодействие и обмен информацией с районными отделами образования, комиссией по делам несовершеннолетних, управлением внутренних дел, службой социальной защиты, социального страхования. Медико-социальное сопровождение продолжает совершенствоваться на междисциплинарной основе [7]. В 2022 г. в ОМСП поликлиники состояло на учете в группе риска – 43 семьи и в группе социально опасного положения и социального сиротства – 35 детей.

Формирование здорового образа жизни.

В 2010 г. на базе поликлиники открылся Центр здоровья [8]. Всего в рамках расширения профилактического направления работы амбулаторного звена в Пермском крае были созданы четыре Центра здоровья для детей, два из них в городе Перми, в том числе центр в поликлинике ДГКБ № 3 им. И.П. Корюкиной. В настоящее время Центр здоровья функционирует как межрайонный, и его задачами являются мониторинг показателей риска заболеваний, обучение детей и членов их семей эффективным методам профилактики. Центр оснащен оригинальным оборудованием – аппаратно-программными комплексами для скрининг-оценки уровня психофизиологического и соматического здоровья, которые не дублируют другое оборудование поликлиник и предназначены для выявления факторов риска, а не для диагностики заболеваний. Сегодня в Центре проводится шесть скрининговых исследований: измерение веса и роста, комплексная оценка функций дыхательной системы, биоимпедансметрия, электрокардио-

графия с физической и дыхательной нагрузкой, определение уровня глюкозы и холестерина и осмотр полости рта врачом гигиенистом. За эти годы через Центр прошли более 35 тысяч пациентов из всех районов города Перми. В 2020–2021 гг. в Центре здоровья обследованы 10 732 ребенка, у 46 % из них обнаружены различные факторы риска, 11,4 % детей направлены на дополнительное обследование с целью уточнения диагноза в медицинские организации по месту жительства. Наиболее часто выявлялся риск сердечно-сосудистых заболеваний – каждый пятый имел отклонения по данным ЭКГ-скрининга и повышенное артериальное давление (АД). Среди подростков повышение АД регистрировалось у каждого третьего обследуемого, избыточная масса тела – у каждого 10-го; половина детей этой группы имела повышенное или пограничное с нормой значение общего холестерина, что в дальнейшем могло быть связано с формированием метаболического синдрома. Риски заболеваний легких: 13 % детей имели отклонения по данным спирометрии; по данным обследования на газоанализаторе: курят почти 10 % подростков, 63 % из них – мальчики. Все пациенты с выявленными рисками для здоровья получили индивидуальные планы с рекомендациями по формированию поведенческих стереотипов с целью сохранения здоровья.

Выводы

Формирование здоровья – это активный процесс, в котором чрезвычайно важна роль детской поликлиники. Достижение максимально высокого уровня здоровья зависит от многих факторов, в том числе от здоровья родителей, течения беременности и родов у матери, режима, качества питания, условий роста и развития ребенка и многих других. Все эти факторы составляют пространство управления здоровьем и лежат в основе современных и эффективных мето-

дик профилактики, ранней диагностики болезней и комплексной медицинской реабилитации детей. Детская поликлиника сегодня – это многопрофильное и многофункциональное лечебное учреждение, где сделан упор на педиатрию здорового ребенка или педиатрию развития. Современной особенностью работы участкового педиатра является прогностический подход к оценке уровня здоровья, определению и возможному устранению рисков для здоровья, способных привести в дальнейшем к патологическим состояниям. Своевременное удаление этих рисков или их минимизация позволит предупредить неинфекционные и инфекционные заболевания у ребенка и создать оптимальные условия для его роста и развития.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Корюкина И.П., Аверьянова Н.И.* Педиатрия Прикамья вчера, сегодня, завтра. Под общ. ред. Н.И. Аверьяновой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та 2015; 362.
2. Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.03.2018 г. № 92н. М. 2018.
3. *Антонова Е.В., Баранова-Намазова Л.С., Ильин А.Г.* Организация профилактической работы детской поликлиники в условиях образовательного учреждения. Российский педиатрический журнал 2013; 6: 8–11.
4. О порядке организации медицинской помощи по восстановительной медицине: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.03.2007 № 156. М. 2007.
5. О направлении методических рекомендаций «Организация трехуровневой системы медико-социальной помощи детям в трудной жизненной ситуации»: Письмо Министерства здравоохранения Российской

Федерации от 25.05.2017 № 15-2/10/2-3461. М. 2017.

6. О работе медицинских организаций по профилактике детского и семейного неблагополучия (с изм. на 01.09.2022): Приказ Министерства здравоохранения Пермского края от 17.04.2019 № СЭД-34-01-06-270. М. 2022.

7. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (3): 184–189. DOI: 10.15690/vsp.v19i3.2112

8. Об организации центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19.08.2009 № 597н (ред. от 30.09.2015). М. 2015.

REFERENCES

1. Koryukina I.P., Averyanova N.I. Pediatrics of Prikamia yesterday, today, tomorrow. Edited by N.I. Averyanova. Perm: Publishing House of Perm National Research Polytechnic University 2015; 362 (in Russian).

2. Establishment of requirements for providing primary physician care to children: Decree by Ministry of Health of Russian Federation on 07.03.2018 г. № 92. Moscow 2018 (in Russian).

3. Antonova E.V., Baranova-Namazova L.S., Ilyin A.G. Organization of prophylactic measures in an educational institution by a children's polyclinic. *Russian Pediatric Journal* 2013; 6: 8–11 (in Russian).

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Роль детской поликлиники в первичной профилактике заболеваний / Н.В. Минаева, Е.А. Кочергина, И.Г. Шинкарик, Р.Н. Трефилов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 109–115. DOI: 10.17816/pmj403109-115

Please cite this article in English as: Minaeva N.V., Kochergina E.A., Shinkarik I.G., Trefilov R.N. Role of children's polyclinic in primary prevention of diseases. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 109–115. DOI: 10.17816/pmj403109-115

4. About organization of medical care for rehabilitation: Decree by Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on 09.03.2007 № 156. Moscow 2007 (in Russian).

5. Organization of three-level system of medical social help for children in a tight situation: Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation on 25.05.2017 № 15-2/10/2-3461 About sending methodical recommendations. Moscow 2017 (in Russian).

6. About work of medical organizations on preventing children's and family ill-being (edited on 01.09.2022): Decree by Ministry of Health of Perm Krai on 17.04.2019 № СЭД-34-01-06-270. Moscow 2022 (in Russian).

7. Baranov A.A., Albitsky V.Y., Ustinova N.V. Conditions and objectives to improve medical and social help to children. *Questions of modern pediatrics* 2020; 19 (3): 184–189. DOI: 10.15690/vsp.v19i3.2112 (in Russian).

8. About organization of health centres to form healthy life style of citizens of the Russian Federation including the reduction of smoking and alcohol consumption: Decree by Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on 19.08.2009 № 597н (edited on 30.09.2015). Moscow 2015 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 27.03.2023

Одобрена: 25.04.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.379-008.64-057-02: 616.61]-07

DOI: 10.17816/pmj403116-121

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Н.Ю. Коломеец^{1*}, С.Г. Шулькина¹, Н.И. Аверьянова¹, Т.И. Рудавина¹,
О.И. Чернышова², А.В. Молоканова¹**

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

²Детская клиническая больница имени П.И. Пичугина, г. Пермь, Россия

LATE DIAGNOSTICS OF HEREDITARY NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS: CLINICAL CASE

**N.Yu. Kolomeets^{1*}, S.G. Shulkina¹, N.I. Averyanova¹, T.I. Rudavina¹,
O.I. Chernyshova², A.V. Molokanova¹**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²P.I. Pichugin Children's Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

Несахарный диабет относится к группе редких гетерогенных заболеваний, может манифестировать в любом возрасте и отличается многообразием этиологических факторов, патогенетических механизмов и клинических вариантов дебюта и течения. Значимый водно-электролитный дисбаланс при этом типе диабета является его «визитной карточкой». Представлено описание клинического случая пациента дошкольного возраста с ранней верификацией и поздней диагностикой наследственного нефро-

© Коломеец Н.Ю., Шулькина С.Г., Аверьянова Н.И., Рудавина Т.И., Чернышова О.И., Молоканова А.В., 2023

тел. +7 919 71 98 525

e-mail: okolomeets@mail.ru

[Коломеец Н.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Шулькина С.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии; Аверьянова Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; Рудавина Т.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Чернышова О.И. – врач-нефролог; Молоканова А.В. – студентка IV курса педиатрического факультета].

© Kolomeets N.Yu., Shulkina S.G., Averyanova N.I., Rudavina T.I., Chernyshova O.I., Molokanova A.V., 2023

tel. +7 919 71 98 525

e-mail: okolomeets@mail.ru

[Kolomeets N.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases; Shulkina S.G. – MD, PhD, Professor, Department of Polyclinic Therapy; Averyanova N.I. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases; Rudavina T.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases; Chernyshova O.I. – nephrologist; Molokanova A.V. – forth-year student, Pediatric Faculty].

генного несахарного диабета в результате отсутствия настороженности специалистов первичного звена. Низкая информированность родителей о сути патологии, недостаточный санитарный и культурный уровень семьи и вследствие этого низкий уровень родительской комплаентности создают дополнительные риски для достижения длительной ремиссии. Данный случай отражает важность тщательного сбора анамнеза, позволяющего заподозрить наследственный характер заболевания уже с первых дней жизни ребёнка на амбулаторном этапе. Проведение своевременной диагностики как на региональном, так и на федеральном уровнях для дальнейшей разработки тактики лечения, рекомендаций и плана диспансерного наблюдения является необходимым этапом на пути улучшения качества жизни больного.

Ключевые слова. Наследственный нефрогенный несахарный диабет, клинический случай, молекулярно-генетическая диагностика.

Diabetes insipidus belongs to the group of rare heterogeneous diseases, it can manifest at any age and is distinguished by a variety of etiological factors, pathogenetic mechanisms and clinical variants of the debut and course. A significant water-electrolyte imbalance in this type of diabetes is its "calling card". The article presents a description of a clinical case of a preschool patient with early verification and late diagnosis of hereditary nephrogenic diabetes insipidus as a result of the lack of alertness of primary care specialists. Low awareness of parents about the essence of the pathology, insufficient sanitary and cultural level of the family and, as a result, a low level of parental compliance create additional risks for achieving a long-term remission. This case reflects the importance of a thorough history taking, which makes it possible to suspect the hereditary nature of the disease from the first days of a child's life at the outpatient stage. Carrying out timely diagnostics both at the regional and federal levels for further development of treatment tactics, recommendations and a follow-up plan is a necessary step towards improving the patient's quality of life.

Keywords. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus, clinical case, molecular genetic diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Несахарный диабет (НД) – гетерогенное заболевание, известно ещё со времен Древнего Египта. Упоминание о нём встречается в трудах британского ученого Томаса Виллиса в 1674 г. Он отметил разницу во вкусе мочи у пациентов с выраженной полиурией и мочи здоровых людей. Немецкий клиницист J. Frank впервые в 1794 г. ввёл термин «несахарный диабет» [1]. До 1920 г. это заболевание ассоциировалось исключительно с патологией гипофиза, и лишь в 1928 г. голландский педиатр C. de Lange, изучив опыт итальянского врача F. Farini (1913) по использованию экстракта задней доли гипофиза для лечения НД, отметил, что, по-видимому, существуют разные по патогенезу, но практически одинаковые по симптомам заболевания, так как предложенный метод лечения оказался неэффективным для ряда больных со схожей симптоматикой [2].

Намного позднее Н. Forssman (Швеция) и A. Waring (США) (1945) предположили, что, скорее всего, почки являются ключевым механизмом резистентности к лечению при определенных видах несахарного диабета. Продолжая изучать это заболевание, R. Williams и C. Henry в 1947 г. описывают резистентность к антидиуретическому гормону (АДГ) при лечении пациентов с полиурией, делают вывод о наследственном характере этого заболевания и вводят новый термин «нефрогенный несахарный диабет» [3; 4]. Несколько десятилетий, вплоть до 1953 г., посвятил биохимик Vincent du Vigneaud изучению структуры и синтезу АДГ. И лишь в 1992 г., используя метод целового секвенирования генов, были обнаружены миссент/нонсенс-мутации в области структурного гена AVPR2, которые лежат в основе сцепленного с X-хромосомой аутосомно-рецессивного варианта нефрогенного НД (ННД).

На сегодняшний день в классификации НД выделяют центральный, почечный (нефрогенный), ятрогенный, гестагенный и первичную полидипсию. В структуре нефрогенного НД выделяют первичный (врождённый) несахарный диабет (ВННД), который дебютирует в раннем детском возрасте, и вторичный (приобретённый), диагностируемый обычно у взрослых на фоне ряда заболеваний, нарушающих концентрационную способность почек. ВННД является редкой наследственной тубулопатией, ключевым звеном в патогенезе которой в 90 % случаев лежит генная мутация в рецепторе аргинин-вазопрессина 2 (AVPR2) на хромосоме Xq28 и в 10 % – мутация гена аквапорин 2 (AQP2), кодирующая одноименные трансмембранные белки в апикальной мембране и субмембранных везикулах клеток собирательных трубочек почек [5–7]. Идентифицировали около 280 мутаций, приводящих к структурному «апокалипсису» медуллярных транспортных белков, участвующих в механизме концентрации мочи, и потере функции в AVPR2 [8; 9]. При таком генетическом варианте пациенты мужского пола имеют развернутую клиническую картину, а пациенты женского пола, являющиеся носителями гетерозиготных мутаций, могут не иметь никаких симптомов или иметь лёгкую по степени выраженности полиурию и полидипсию, или (очень редко) полную клиническую картину заболевания, что объясняется искаженной (асимметричной) инактивацией X-хромосомы [8]. Основные симптомы ННД (полиурия, полидипсия и гипоизостенурия) появляются, как правило, в первые недели жизни ребенка, реже – в более старшем возрасте. Такие дети отличаются излишним беспокойством, снижением потоотделения и слюноотделения, беспричинным подъёмом температуры без катаральных симптомов, снижающейся только после приёма любой жидкости. По мере рос-

та ребёнка из-за постоянной дегидратации развиваются тяжелые метаболические нарушения, и, как следствие этого, появляется и прогрессирует задержка физического и нервно-психического развития, вплоть до умственной отсталости. Присоединяются симптомы ночного, дневного недержания и неудержания мочи, задержки стула. Суточное количество выпиваемой и выделяемой жидкости в зависимости от возраста может достигать 15–20 л. Полиурия приводит к расширению чашечно-лоханочной системы, развитию гидронефроза и последующему тяжёлому нарушению функции почек [10; 11]. Несмотря на столь длительный и успешный период изучения данного заболевания, до сих пор первичная диагностика в ряде случаев вызывает затруднения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлен клинический случай ранней манифестации, но поздней диагностики ННД.

Мальчик Р., 6 лет поступил в нефрологическое отделение ДКБ имени П.И. Пичутина г. Пермь с жалобами на постоянную жажду (за сутки выпивает до 10 л воды), обильное и учащенное мочеиспускание. Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от 1-й беременности (беременность не наступала в течение 6 лет, причина неизвестна), которая протекала с постоянной угрозой прерывания, 1-х срочных родов, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов, масса тела при рождении 3310 г, длина 50 см. Выписан из роддома на 5-й день, группа здоровья новорожденного 2 Б. Возраст матери при рождении ребёнка 27 лет, отца 30 лет. Наследственность отягощена: у мамы и бабушки по материнской линии несахарный диабет (неуточнённый), гипотиреоз. Отец ребёнка здоров. В месяц масса 3860 г (-2SD), длина тела – 52,5 см. (-2SD), ИМТ = 14 кг/м², процентиль 6,3, затяжная гипербилирубинемия.

мия, в последующем – низкие прибавки в массе и росте. Анамнез заболевания: педиатра посещают нерегулярно. В 5 месяцев консультирован эндокринологом по поводу жалоб на отставание в физическом развитии и длительные запоры до 3–5 дней. Обследован: ТТГ – 5,7516 мкМЕ/мл (N 0,4–4,016 мкМЕ/мл), Hb – 92 г/л, СОЭ – 35 мм/ч. Клинический диагноз: транзиторный субклинический гипотиреоз. Железодефицитная анемия 1-й степени. Назначен эутирокс 12,5 мг/сут. От стационарного обследования родители ребёнка категорически отказываются. Со второго полугодия жизни они замечают повышенную потребность мальчика в жидкости, обильные и частые мочеиспускания, беспричинные подъёмы температуры, слабость, моторную неловкость, однако к врачу не обращаются. При диспансерном осмотре в один год масса 7700 г (-2SD), длина тела 68 см (-3SD), ИМТ 16 кг/м², процентиль 55,7. Анализы не сдавали. В 3 года масса тела 13 600 г (-0,5 SD), рост 89 см (-2SD), ИМТ 17,2 кг/м², процентиль 88,6. Общий анализ крови без патологии, впервые после рождения сделан анализ мочи: плотность – 1002, pH – 6,0, микроскопия осадка – мало клеток. На УЗИ органов ЖКТ – реактивные изменения печени и поджелудочной железы. УЗИ мочевых органов не сделано. Контроль анализов мочи не проводился.

Впервые в возрасте 5 лет 8 месяцев с жалобами на постоянную жажду (за сутки выпивал до 10–13 л воды), учащённое, обильное мочеиспускание, физическую слабость, быструю утомляемость, отставание в физическом, нервно-психическом развитии был госпитализирован по направлению участкового педиатра в эндокринологическое отделение КДКБ г. Пермь. Масса тела при поступлении 18 400 г (-1SD), рост – 103 см (-2SD), ИМТ 17 кг/м², процентиль 84,4. При лабораторном обследовании выявлено повышение осмоляльности крови до 350 мосмоль/кгH₂O, pH крови 7,3, гипернатриемия свыше 150 ммоль/л,

АДГ – 6,1 пг/мл (4–12 пг/мл), СКФ – 90 мл/мин/1,73 м². В общем анализе мочи постоянно низкие показатели осмоляльности (< 200–300 мосмоль/кгH₂O) и относительной плотности (< 1001–1005 г/л), остальные показатели в норме. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (г. Москва). После проведённого методом прямого секвенирования анализа экзонов и прилежащих участков интронов генов AQP2 и AVPR2 выявили гемизиготный вариант мутации (в гене AVPR2 замена S3131 (с. 752-755dupGCCGp.T253pfsX7)). На основании анамнеза жизни, обследования и генетического заключения ребёнку поставлен окончательный клинический диагноз: врождённый нефрогенный несахарный диабет, ПН₀₋₁. Сопутствующие заболевания: задержка роста конституционально-соматогенная, задержка нервно-психического развития, лабильная систолическая артериальная гипертензия. Рекомендована диета с ограничением поваренной соли; обеспечение свободного доступа к питьевой воде; пожизненно, под контролем уровня кальция и калия в крови, кислотно-основного состояния, суточной кальциурии приём гипотиазида в дозе 2 мг/кг/сут и препаратов калия ежедневно; проводить мониторинг артериального давления. В возрасте 6 лет мальчик поступает для планового обследования в нефрологическое отделение. Состояние по заболеванию – стабильно тяжелое. Сохраняются изменения в лабораторных показателях, характерные для ВННД. Проведена проба с десмопрессинном: после введения десмопрессина 60 мкг сублингвально: плотность мочи – 1000, через 2 и 4 ч – 1000; суточный диурез 4975 мл, что отвергает диагноз центрального несахарного диабета. Дополнительное обследование: суточный мониторинг артериального давления: лабильная систолическая артериальная гипертензия; R-логическое исследование: костный возраст соответ-

ствует 3 годам; УЗИ мочевого системы: двусторонняя пиелозктазия, признаки хронического цистита. Пациенту рекомендована комбинированная терапия (гипотиазид 2 мг/кг/сут + индометацин 1,5 мг/кг/сут).

С учётом неблагоприятного прогноза по заболеванию (быстрое прогрессирование гидронефротической трансформации почек) после выписки из стационара необходимо обеспечить ребёнку регулярное диспансерное наблюдение и организацию реабилитационных мероприятий педиатром, нефрологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом по месту жительства до передачи во взрослую сеть.

Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики НННД на амбулаторно-поликлиническом этапе с дальнейшей генно-молекулярной верификацией заболевания, что в конечном счете позволяет получить информацию об определенном дефекте гена, окончательно поставить клинический диагноз, спрогнозировать течение заболевания и определить дальнейшую тактику ведения больного в плане долгосрочного лечения и диспансерного наблюдения.

Библиографический список

1. *Cannon J.F.* Diabetes Insipidus. A.M.A. Archives of Internal Medicine 1955; 96 (2): 215. DOI: 10.1001/archinte.1955.00250130089012.
2. *Farini F.* About diabetes insipidus and hypophysiotherapy. Wien Klin Wochenschr. 1913; 26: 1867. *de Lange C.* Ueber erblichen diabetes insipidus Jahrbuch fuer Kinderheilkunde. 1935; 145: 135.
3. *Forssman H.H.* On hereditary diabetes insipidus. Acta Medica Scandinavica 1945; 121. *Waring A.J.K., Tappan V.* A congenital defect of water metabolism. American Journal of Diseases of Children 1945; 69: 323–4.
4. *Williams R.H., Henry C.* Nephrogenic Diabetes Insipidus: Transmitted by Females and Appearing during Infancy in Males. Annals of Internal Medicine 1947; 27 (1): 84. DOI: 10.7326/0003-4819-27-1-84.
5. *Савенкова Н.Д., Семенова О.А., Степанова А.А.* Врождённый нефрогенный несахарный диабет у детей и подростков. Новая стратегия терапии. Нефрология 2017; 21 (3): 9–17.
6. *Knoers N., Levchenko E.N.* Nephrogenic diabetes insipidus. *Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N.* Pediatric nephrology. 6-th edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2009; 1 (1–6): 1005–1018.
7. *Wesche D., Deen P., Knoers N.* Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. Pediatr Nephrol. 2012; 27 (12): 2183–2204.
8. *Szalai L., Sziráki A., Erdélyi L.S., Kovács K.B., Tóth M., Tóth A.D., Turu G., Bonnet D., Mouillac B., Humyady L., Balla A.* Functional Rescue of a Nephrogenic Diabetes Insipidus Causing Mutation in the V2 Vasopressin Receptor by Specific Antagonist and Agonist Pharmacochaperones. Front Pharmacol. 2022; 13: 811836. DOI: 10.3389/fphar.2022.811836.
9. *Bichet D.G., Bockenhauer D.* Genetic forms of nephrogenic diabetes insipidus (NDI): Vasopressin receptor defect (X-linked) and aquaporin defect (autosomal recessive and dominant). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30: 263–276.
10. *Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Эффективная фармакотерапия 2015; 26: 38–50.
11. *Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В.* Первичные тубулопатии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63 (1): 81–89.

REFERENCES

1. Cannon J.F. Diabetes Insipidus. A.M.A. Archives of Internal Medicine. 1955; 96 (2): 215. DOI: 10.1001/archinte.1955.00250130089012.
 2. Farini F. About diabetes insipidus and hypophysotherapy. Wien Klin Wochenschr. 1913; 26: 1867. de Lange C. Ueber erblichen diabetes insipidus Jahrbuch fuer Kinderheilkunde. 1935; 145: 135.
 3. Forssman H.H. On hereditary diabetes insipidus. Acta Medica Scandinavica 1945; 121. Waring A.J.K., Tappan V. A congenital defect of water metabolism. American Journal of Diseases of Children 1945; 69: 323–4.
 4. Williams R.H., Henry C. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Transmitted by Females and Appearing during Infancy in Males. Annals of Internal Medicine. 1947; 27 (1): 84. DOI: 10.7326/0003-4819-27-1-84.
 5. Savenkova N.D., Semenova O.A., Stepanova A.A. Congenital nephrogenic diabetes insipidus in children and adolescents. New therapy strategy. Nephrology 2017; 21 (3): 9–17 (in Russian).
 6. Knoers N., Levtchenko E.N. Nephrogenic diabetes insipidus. In: ED Avner, WE Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa. Pediatric nephrology: 6-th edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2009; 1 (1–6), 1005–1018.
 7. Wesche D., Deen P., Knoers N. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. Pediatr Nephrol. 2012; 27 (12): 2183–2204.
 8. Szalai L., Sziráki A., Erdélyi L.S., Kovács K.B., Tóth M., Tóth A.D., Turu G., Bonnet D., Mouillac B., Hunyady L., Balla A. Functional Rescue of a Nephrogenic Diabetes Insipidus Causing Mutation in the V2 Vasopressin Receptor by Specific Antagonist and Agonist Pharmacochaperones. Front Pharmacol. 2022; 13: 811836. DOI: 10.3389/fphar.2022.811836.
 9. Bichet D.G., Bockenhauer D. Genetic forms of nephrogenic diabetes insipidus (NDI): Vasopressin receptor defect (X-linked) and aquaporin defect (autosomal recessive and dominant). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016; 30: 263–276.
 10. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Vasopressin: non-classical effects and role in the pathogenesis of age-associated diseases. Effective pharmacotherapy 2015; 26: 38–50 (in Russian).
 11. Osmanov I.M., Zakharova I.N., Kol'be O.B., Mumladze E.B., Bekmurzaeva G.B., Tambieva E.V. Primary tubulopathies. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2018; 63 (1): 81–89 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Вклад авторов** равноценен.
- Поступила: 24.02.2023
Одобрена: 17.03.2023
Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Поздняя диагностика наследственного нефрогенного несахарного диабета: клинический случай / Н.Ю. Коломеец, С.Г. Шулькина, Н.И. Аверьянова, Т.И. Рудавина, О.И. Чернышова, А.В. Молоканова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 116–121. DOI: 10.17816/pmj403116-121

Please cite this article in English as: Kolomeets N.Yu., Shulkina S.G., Averyanova N.I., Rudavina T.I., Chernyshova O.I., Molokanova A.V. Late diagnostics of hereditary nephrogenic diabetes insipidus: clinical case. Perm Medical Journal, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 116–121. DOI: 10.17816/pmj403116-121

Научная статья
УДК 616.8-056.7
DOI: 10.17816/pmj403122-130

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА (ПЛЕКСИФОРМНЫЕ УЗЛЫ)

А.А. Малкова, Е.Г. Молчанова, А.Р. Фаттахова*, А.Л. Зарипова, Ю.Н. Пчеловодова
Ижевская государственная медицинская академия, Россия

CLINICAL CASES OF NEUROFIBROMATOSIS (PLEXIFORM NODES)

A.A. Malkova, E.G. Molchanova, A.R. Fattakhova*, A.L. Zaripova, Yu.N. Pchelovodova
Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Ретроспективно-проанализированы истории болезни двух пациентов, лечившихся стационарно в БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». У пациентки в возрасте 17 лет обнаружена гетерозиготная мутация (делеция 1) в 24-м экзоне гена NF1, которая привела к множественным очаговым изменениям головного мозга, к нарушениям в сердечно-сосудистой, эндокринной, половой и костной системах и когнитивным дисфункциям. Во втором случае у девочки в возрасте 7 лет методом секвенирования ДНК была выявлена гетерозиготная мутация (однонуклеотидная замена) в 9-м экзоне гена NF1 NM_000267: exon9: c.C910T: p.R304X. Данная мутация отразилась внушительными изменениями орбиты и отклонениями в костной системе. Нейрофиброматоз 1-го типа, безусловно, сложное заболевание, вызывающее опухоли у человека, а также поражения кожи, нервной и костной систем. Причиной его развития является мутация белка-онкосупрессора нейрофибромина. Лечение заболевания направлено на уменьшение прогрессивного роста нейрофибром, но стоит отметить, что таргетная терапия разработана только для плексиформных опухолей.

Ключевые слова. Нейрофиброматоз, нейрофибромы, плексиформные узлы, ген NF1, мутации, секвенирование.

The case histories of two patients treated at the Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic were retrospectively analyzed. A seventeen-year-old patient was found to have a heterozygous mutation (deletion 1) in the exon 24 of the NF1 gene, which led to multiple focal changes in the brain, disorders in the cardiovascular, endocrine, reproductive and skeletal systems, and cognitive dys-

© Малкова А.А., Молчанова Е.Г., Фаттахова А.Р., Зарипова А.Л., Пчеловодова Ю.Н., 2023

тел. +7 919 647 48 42

e-mail: alias_fattakhova_2001@mail.ru

[Малкова А.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, врач-невролог; Молчанова Е.Г. – врач-невролог; Фаттахова А.Р. (*контактное лицо) – студентка; Зарипова А.Л. – студентка; Пчеловодова Ю.Н. – студентка].

© Malkova A.A., Molchanova E.G., Fattakhova A.R., Zaripova A.L., Pchelovodova Yu.N., 2023

tel. +7 919 647 48 42

e-mail: alias_fattakhova_2001@mail.ru

[Malkova A.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, neurologist; Molchanova E.G. – neurologist; Fattakhova A.R. (*contact person) – student; Zaripova A.L. – student; Pchelovodova Yu.N. – student].

functions. In the second case, DNA sequencing revealed a heterozygous mutation (single nucleotide substitution) in the 9th exon of the NF1 gene NM_000267: exon9: c.C910T: p.R304X in a seven-year-old girl. This mutation was reflected in impressive changes in the orbit and deviations in the skeletal system.

Type 1 neurofibromatosis is certainly a complex disease that causes tumors in humans, as well as lesions of the skin, nervous and skeletal systems. The cause of its development is a mutation of the oncosuppressor protein neurofibromin. Treatment of the disease is aimed at reducing the progressive growth of neurofibromas, but it should be noted that a targeted therapy has been developed only for plexiform tumors.

Keywords. Neurofibromatosis, neurofibromas, plexiform nodes, NF1 gene, mutations, sequencing.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа (NF1) – генетическое заболевание, в основе которого лежат аномалии эктодермального и мезодермального листков [1]. Это заболевание было впервые описано немецким врачом Фридрих Даниель фон Реклингхаузенем в 1882 г. и в настоящее время носит его имя – болезнь Реклингхаузена [2].

NF1 – аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, частота которого 1 на 3000 новорожденных (20–40 на 100 тысяч населения) [3]. NF1 носит наследственный характер либо же является результатом спонтанной мутации [4; 5], которая объясняется крупными размерами гена и/или определенными особенностями его внутренней структуры. В 1990–1995 гг. была локализована мутация на хромосоме 17q11.2. Эта мутация кодирует белок нейрофибромин, который подавляет рост опухоли и регулирует пути пролиферации клеток Ras [6]. Нейрофибромин регулирует путь RAS-циклической АМФ (циклический аденозинмонофосфат), MAPK/ERK-киназный каскад, аденилатциклазу и сборку цитоскелета. Основным доменом белка является GRD (GAP (GTP-aseactivatingprotein) relateddomain), который переводит ГТФ-связанные онкогены RAS в ГДФ-связанные (инактивированные) формы. Патогенез НФ1 обусловлен влиянием дефицита нейрофиброминина (вследствие мутаций NF1) на гиперактивацию онкогенов RAS, которые уси-

ливают сигналинг АКТ (RAC-alpha-serine/threonine-proteinkinase) /mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) и RAF (rapidlyacceleratedfibrosarcoma) / MEK (mitogen-activatedproteinkinase). В результате повышается риск развития опухолей [7].

Заболевание проявляется множественными нейрофибромами по ходу периферических нервов. Они определяются в виде болезненных округлых узелков в слоях кожи, различных по своим размерам и локализации. Выявляемость кожного нейрофиброматоза зависит от возраста больных: до 10 лет – 14 %, с 10 до 19 лет – 44 %, с 20 до 29 лет – 85 %, старше 30 лет – 94 %.

Первые видимые нейрофибромы в большинстве случаев появляются в препубертатном или пубертатном периоде. К 30-летнему возрасту отмечается постоянный медленный рост нейрофибром, особенно заметный в период полового созревания индивида, а также в период беременности, а после рост нейрофибром становится относительно стабильным [7]. Опухоли имеют округлую форму и разные размеры. При пальпации они обычно безболезненны, но если в патологический процесс вовлечены периферические нервы, то возникают боли и повышенная чувствительность. Опухоль смещается только в поперечном направлении вместе с нервным стволом, и при этом возникают распространяющиеся боли в зоне иннервации.

В некоторых случаях нейрофиброматоз может носить весьма ограниченный сегментарный характер. Например, медиастиналь-

ные нейрофибромы в сочетании с опухолью в соответствующем кожном сегменте. Однако чаще всего нейрофиброматоз носит генерализованный характер, то есть опухоли появляются на туловище, шее, голове и конечностях, а также имеется склонность к их злокачественному перерождению (3–15 %). Часто появление нейрофибром сопровождается гипертрофией пораженных участков тела и внутренних органов.

Плексиформные нейрофибромы представлены разрастанием тканей нерва в строении из нормальных окружающих тканей. Они обычно одиночные, но могут достигать больших размеров. Несмотря на то, что частота таких нейрофибром очень маленькая (5 %), они всё же вызывают проблемы. Формируются они ещё до рождения, но заметны становятся лишь к возрасту двух лет. Вначале нейрофибромы доброкачественные, затем ретикулярный рост может перейти в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, которые рано метастазируют и снижают продолжительность жизни больных с нейрофиброматозом 1-го типа [8]. Риск малигнизации при NF1 составляет 5–10 % [9].

К опухолевидным разрастаниям на коже относятся папилломы, которые встречаются намного реже, чем новообразования в подкожной клетчатке. Сегментарный нейрофиброматоз связывают с соматическими мутациями на определенной стадии эмбриогенеза, которые приводят к вовлечению ограниченного клона клеток и соматическому мозаицизму.

Для нейрофиброматоза 1-го типа характерны пятна на коже цвета «кофе с молоком», так же в виде «веснушчатых гроздьев». У большинства больных к началу второго года жизни число таких пятен близко к шести, диаметром 5 мм и более. Также у некоторых больных наблюдается веснушчатость в паховых и подмышечных областях [10].

Также характерными для нейрофиброматоза являются узелки Лиша – патогномо-

ничные пигментные пятна на радужке глаза, которые обнаруживают при офтальмологическом осмотре с помощью щелевой лампы. Выявляемость узелков Лиша повышается с возрастом пациента: в возрасте от 0 до 4 лет – до 22 % случаев; в 5–9 лет – до 41 %; в 10–19 лет – до 85 %; старше 20 лет – до 95 % больных NF1. Как правило, пятна «кофе с молоком» и узелки Лиша безопасны для здоровья человека, но бывает доставляют дискомфорт из-за косметического дефекта. Узелки не видны невооруженным взглядом. Зачастую пигментные кожные пятна являются единственным проявлением NF1 из-за того, что небольшие нейрофибромы не всегда удается обнаружить, особенно в детском возрасте [1].

Несмотря на периферический характер NF1, у части больных может наблюдаться вовлечение центральной нервной системы и периферической с развитием опухолей другой гистологической природы – астроцитом и глиом зрительных путей, эпендимом, менингиом, нейролемм, шванном, спинальных нейрофибром [1]. Среди 20 % с NF1 наблюдается глиома зрительного нерва [11], которая чаще дебютирует в десятилетнем возрасте в виде плавного снижения зрения и редко встречается у детей младшего возраста. Одной из особенностей является феохромоцитом.

Мутация гена NF1 может быть причиной миелодиспластического синдрома и ювенильной миеломоноцитической лейкемии, являющейся патогномоничной для детей младше двух лет. Дети с такой лейкемией жалуются на быструю утомляемость, усталость, лихорадку, частые кровотечения при незначительных травмах. Также характерно развитие феохромоцитомы, преждевременное половое созревание, нарушение роста, могут быть деформации скелета, частые переломы костей.

В связи с заболеванием у половины больных нарушаются когнитивные функции, которые проявляются снижением IQ, особенностями являются трудности в письме, чте-

нии, счете. Такие дети могут быть малоинициативными и менее эмоциональными по сравнению со здоровыми сверстниками [11].

В 1987 г. Национальный институт здравоохранения США разработал первые диагностические критерии, в соответствии с которыми диагноз NF1 мог быть выставлен при наличии двух клинических признаков и более или при наличии одного признака и семейного анамнеза:

1) шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм в препубертатном периоде или диаметром 15 мм в постпубертатном периоде;

2) веснушки в подмышечной или паховой области;

3) две или более нейрофибромы любого типа либо одна плексиформная нейрофиброма;

4) глиома зрительного нерва;

5) два или более узелка Лиша (гамартом радужной оболочки);

6) костные изменения: дисплазия крыла клиновидной кости, истончение кортикального слоя трубчатых костей с псевдоартрозом или без него;

7) наличие нейрофиброматоза 1-го типа у родственников первой степени родства (по этим критериям).

Пересмотр критериев состоялся в 2021 г., обновленная версия позволяет поставить диагноз при наличии гетерозиготного патогенного варианта в NF1 совместно с одним клиническим проявлением или наличием родственника 1-й линии с NF1.

Диагностические критерии Legius:

1) шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм в препубертатном периоде или диаметром 15 мм в постпубертатном периоде;

2) веснушки в подмышечной или паховой области;

3) две или более нейрофибромы любого типа либо одна плексиформная нейрофиброма;

4) глиома зрительного нерва;

5) два или более узелка Лиша или две и более аномалии хориоидеи;

6) костные изменения: дисплазия крыла клиновидной кости, истончение кортикального слоя трубчатых костей с псевдоартрозом или без него;

7) гетерозиготный патогенный вариант в гене NF1.

Поскольку клинические проявления NF1 могут не соответствовать установленным критериям, одним из важнейших методов диагностики болезни должна быть молекулярно-генетическая идентификация мутации во всех подозрительных случаях. Поскольку болезнь обусловлена герминативными гетерозиготными мутациями в гене NF1, для их выявления используют ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови. В дальнейшем обнаружение внутригенных мутаций проводят с помощью секвенирования нового поколения (next generation sequencing) с использованием программного обеспечения Integrativegenomics viewer [12] и подтверждения результатов с помощью секвенирования по Сэнгеру [13]. Так как 10 % случаев NF1 обусловлены микроделециями локуса 17q11.2, для их выявления используется метод лигирования мультиплексной амплификации зонда (MLPA) с анализом результатов при помощи программного обеспечения Coffalyser MLPA analysissoftware [14].

Представленные ниже клинические случаи характеризуют классическую картину нейрофиброматоза 1-го типа с плексиформными узлами.

Клинический случай 1

Девочка М.А., 17 лет. Поступила с жалобами на наличие пятен «кофе с молоком» на туловище, наличие крупных и мелких нейрофибром. Беспокоили головные боли, жаловалась на снижение внимания, памяти.

Дублировала второй год девятый класс (так как сложно давались точные науки). Жаловалась на трудное засыпание, но сон был спокойный. Эмоционально стабильна. На фоне головной боли отмечались эпизоды повышения АД до 130/80 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в возрасте одного месяца появились пятна «кофе с молоком». Пациентка осмотрена неврологом, сразу клинически выставлен диагноз нейрофиброматоза. В 6 лет появились нейрофибромы, которые увеличивались в объеме, и ежегодно среди них выявлялись новые мелкие. Была обследована в Республиканской детской клинической больнице г. Москвы в отделении гематологии и химиотерапии в 16 лет в апреле с диагнозом нейрофиброматоза, далее была переведена в отделение микрохирургии. Пациентке была проведена биопсия сосудистых и мягкотканых образований задней части шеи. Согласно данным биопсии был поставлен диагноз: нейрофибромы. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, методом секвенирования в 16 лет – обнаружена гетерозиготная мутация (делеция одного нуклеотида) в 24-м экзоне гена NF1.

В соматическом статусе: на коже туловища и конечностей множественные пигментные пятна цвета «кофе с молоком», многочисленные нейрофибромы, нарушение осанки по сколиотическому типу, продольное плоскостопие, ожирение 1-й степени, миокардиодистрофия, вторичная дисменорея, легкое когнитивное расстройство.

Заключение офтальмолога: анизометропия, гиперметропия сл. ст., миопия сред. ст. OS, миопический астигматизм OS, глазодвигательные нарушения ОИ, ангиопатия сетчатки ОИ.

В неврологическом статусе: без патологий, за исключением периодически расходящегося страбизма, оживления глубоких рефлексов с ног D = S.

МРТ головного мозга, шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника: МР-картина множественных очаговых изменений головного мозга, структурные изменения правого зрительного нерва, образование мягких тканей затылочной области. В сравнении с исследованием в возрасте 15 лет – отмечается увеличение размеров образования мягких тканей затылочной области. Локальное расширение субарахноидального пространства лобной области. Киста кармана Ратке.

МРТ шейного и грудного отделов позвоночника – без особенностей.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: патологических изменений спинного мозга и нервных корешков не выявлено. Минимальный синовит дуготростчатых суставов на уровне L3 – S1.

Результаты эхокардиографии в норме.

Был назначен препарат «Селуметиниб».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка М.В., 7 лет. Поступила с жалобами на боли и отечность левой окологлазничной области, которая увеличивалась в утренние часы, также жалобы на снижение зрения на левый глаз, головные боли в лобно-теменных областях.

Из анамнеза известно, что с рождения отмечаются единичные пигментные пятна цвета «кофе с молоком» на коже туловища и конечностей.

С 6 месяцев отмечалась отечность в области левого верхнего века.

В 3 года было проведено МРТ г/м с КУ – выявлено ретробульбарное объемное образование (как проявление нейрофиброматоза), отек ретробульбарной клетчатки, локальная наружная гидроцефалия в левой височной области.

Также в 3 года СКТ г/м: КТ-картина кисты конвексимальной поверхности теменной

области, височного полюса слева; объемное образование ретроорбитального пространства слева, ВПР глазниц.

В возрасте 4 лет был поставлен диагноз: нейрофиброматоз с наличием плексиформных узлов в левой орбите.

Диагноз подтвержден методом секвенирования ДНК, была выявлена гетерозиготная мутация (однонуклеотидная замена) в 9-м экзоне гена NF1 NM_000267: exon9: c.C910T: p.R304X.

В 4 года было выполнено СКТ г/м: хронический остеомиелит верхней челюсти, вторичный остеомиелит левого крыла основной кости с деструкцией кости и признаками вторичного кистозного арахноидита левой височной области, очаги деструкции в левой ветви нижней челюсти (признаки остеомиелита).

В 6 лет, со слов родителей, отмечался рост нейрофибромы вместе с ростом ребенка, усилились головные боли, которые стали ежедневными.

В возрасте 6 лет МР-картина диффузно-го объемного образования левой орбиты, подвисочной ямки, левосторонний экзофтальм. Асимметрия костей основания черепа.

Наследственность: нейрофиброматоз 1-го типа у матери ребенка – пигментные пятна цвета «кофе с молоком» по всему телу. Аналогичная клиника у тети и бабушки ребенка, а также у младшего брата – ребенку в настоящее время 9 месяцев.

В соматическом статусе (6 лет): на коже множественные пятна цвета «кофе с молоком» от 2 мм до 4 см. Обширное новообразование орбиты, периорбитальной области (нейрофиброма) слева. Деформация левой орбиты, экзофтальм, отек век, рефракционная амблиопия ОС. Нарушение осанки по кифосколиотическому типу. Плосковальгусные стопы выраженной степени, ФН 1-й степени.

В неврологическом статусе: на осмотр реакция адекватная. Глазные щели OD > OS.

Зрачки средней величины, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция хорошая OU (рефракционная амблиопия слабой степени OU, анизометропия, миопия слабой степени OD, гиперметропия слабой степени OS, смешанный астигматизм OS, отек век OS, легкая ангиопатия сетчатки OU). Парезов, чувствительных и координаторных нарушений нет.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: ЭХО-признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

СКТ лицевого черепа в 6 лет: КТ-картина диффузно-деструктивных изменений костей лицевого черепа слева, может соответствовать нейрофиброматозу 1-го типа. Объемное образование крылонёбной ямки слева.

СКТ г/м в 6 лет: КТ-картина кисты конвексальной поверхности теменной области височного полюса слева. Объемное образование ретроорбитального пространства слева.

МРТ г/м с КУ в 6 лет: мозговое вещество: отмечена асимметрия костей основания черепа (увеличен объем левой средней черепной ямки, несколько уменьшен объем левой передней черепной ямки). Кости свода черепа без явно значимой асимметрии. Отмечена асимметрия височных долей мозга (S > D) с викарным расширением субарахноидального пространства и межгиральных борозд слева. В веществе мозга визуализированы точечные очаговые изменения: в бледном шаре слева до 3,5 мм, в левой ножке среднего мозга до 5,5×5,3 мм, в среднем мозге периакведуктально слева до 3,9×3,5 мм.

Область орбит: отмечена деформация и увеличение объема левой орбиты за счет наличия во всех ее отделах патологической ткани. МР-сигнал от нее повышен на STIR, T2, умеренно снижен на T1-ВИ. Левосторон-

ний экзофтальм. Отмечено небольшое количество жидкости в левой конъюнктивальной полости. МР-сигнал от глазных яблок – не изменен, оболочки не утолщены.

Образование распространяется из левой подвисочной ямки, между височной и крыловидными мышцами, через верхнюю глазничную щель в полость орбиты, левой половины основной пазухи (деформация контура), частично верхний носовой ход слева. Отмечено пролабирование медиальной стенки левой орбиты в сторону ячеек решетчатой кости до 10 мм (уровень срединной линии). Сигнал от ретроорбитальной клетчатки гетерогенно повышен. Глазные мышцы умеренно утолщены, сигнал на них повышен. Увеличен объем век слева.

Полость Меккеля слева смещена книзу, деформирована. Кавернозный синус слева увеличен в объеме за счет распространения патологической ткани, с обрастанием сифона левой ВСА до полуокружности по нижнему контуру.

Левая верхнечелюстная пазуха уменьшена в объеме, несколько смещена книзу, отмечен отек слизистой без наличия экссудата.

Был назначен препарат «Селуметиниб».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинические примеры отображают, насколько различно проявление нейрофиброматоза с плексиформными узлами в зависимости от варианта мутаций. Кожные проявления в виде пятен «кофе с молоком», наличие нейрофибром, изменения осанки, нарушение зрения были клинически значимы у обеих девочек. У пациентки 17 лет (гетерозиготная мутация (делеция 1одного нуклеотида) в 24 экзоне гена NF1) более ярко и значимо выявлялись соматические нарушения: продольное плоскостопие, ожирение 1-й степени, миокардиодистрофия, вторичная дисменорея, легкое когнитивное расстройство.

У девочки 7 лет (гетерозиготная мутация (однонуклеотидная замена) в 9 экзоне гена NF1) наблюдалось объемное образование левой орбиты с остеомиелитом верхней и нижней челюсти, с вовлечением крыла основной кости, арахноидитом левой височной области, но при этом отсутствовали значимые соматические изменения в дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, лимфатической, мочевыделительной системах.

ВЫВОДЫ

Таким образом, нейрофиброматоз 1-го типа с плексиформными узлами – это тяжелое системное наследственное заболевание, которое необходимо вовремя диагностировать для назначения лечения. Признаками нейрофиброматоза являются шесть (или более) пятен цвета «кофе с молоком», веснушки в подмышечной или паховой области, нейрофибромы, глиома зрительного нерва, узелки Лиша, костные изменения, наследственность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Великая клиническая наука. Случаи из практики одной терапевтической кафедры: учебное пособие. Под ред. А.В. Ягода. Ставрополь: СтГМУ 2020; 18.
2. *João Roberto Antônio, Eny Maria Goloni-Bertollo, Livia Arroyo Tridico* Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (3): 329–343.
3. *Brosius S.* A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci.* 2010; 19 (4): 333–48. DOI: 10.1080/09647041003642885
4. *Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M.* Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF 1). *J. Med. Genet.* 1996; 2–17.
5. *Riccardi V.M., Eichner J.E.* Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pato-

genesis. Baltimore. Johns Hopkins University Press 1986.

6. *Bollag G., McCormick F.* Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. *Nature* 1991; 351 (6327): 576–9. DOI: 10.1038/351576a0 24.

7. *Hirbe A.C., Gutmann D.H.* Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13 (3): 834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8

8. *Evans D.G., Baser M.E., McGaughran J. et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39 (5): 311–314. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311

9. *DeBella K., Szudek J., Friedman J.M.* Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105 (3 Pt. 1): 608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608

10. *Cawthon R.M., Weiss R., Xu G. et al.* A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990; 62 (1): 193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b

11. *Скварская Е.А.* Нейрофиброматоз: этиология, патогенез, лечение. 2014; 5 (2): 55–59.

12. *Robinson J.T.* Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 24–26. DOI: 10.1038/nbt.1754.

13. *Tsipi M., Poulou M., Fylaktou I. et al.* Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identifies through NGS and MLPA. *J. Neurol. Sci.* 2018; 395: 95–105. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.006.

14. *Coffa J., van den Berg J.* Analysis of MLPA data using novel software coffalyser. *NET by MRC-Holland. Modern Approaches To Quality Control.* 2011; 125–150.

REFERENCES

1. Great clinical science. Cases from the practice of one therapeutic department: text-

book. Edited by A.V. Yagoda. Stavropol: StGMU 2020; 18.

2. *João Roberto Antônio, Eny Maria Goloni-Bertollo, Livia Arroyo Tridico* Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (3): 329–343.

3. *Brosius S.* A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci.* 2010; 19 (4): 333–48. DOI: 10.1080/09647041003642885

4. *Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M.* Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF 1). *J. Med. Genet.* 1996; 2–17.

5. *Riccardi V.M., Eichner J.E.* Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore. Johns Hopkins University Press 1986.

6. *Bollag G., McCormick F.* Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. *Nature* 1991; 351 (6327): 576–9. DOI: 10.1038/351576a0.

7. *Hirbe A.C., Gutmann D.H.* Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13 (3): 834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8

8. *Evans D.G., Baser M.E., McGaughran J. et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39 (5): 311–4. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311

9. *DeBella K., Szudek J., Friedman J.M.* Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105 (3 Pt. 1): 608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608

10. *Cawthon R.M., Weiss R., Xu G. et al.* A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990; 62 (1): 193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b

11. *Skvarkaya E.A.* Neurofibromatosis: etiology, pathogenesis, treatment. 2014; 5 (2): 55–59.

12. *Robinson J.T.* Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 24–26. DOI: 10.1038/nbt.1754.

13. Tsipi M., Poulou M., Fylaktou I. et al. Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identifies through NGS and MLPA. *J. Neurol. sci.* 2018; 395: 95–105. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.006.

14. Coffa J., van den Berg J. Analysis of MLPA data using novel software coffalyser. NET by MRC-Holland. *Modern Approaches To Quality Control.* 2011; 125–150.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 26.02.2023

Одобрена: 25.03.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинические случаи нейрофиброматоза (плексиформные узлы) / А.А. Малкова, Е.Г. Молчанова, А.Р. Фаттахова, А.Л. Зарипова, Ю.Н. Пчеловодова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 122–130. DOI: 10.17816/pmj403122-130

Please cite this article in English as: Malkova A.A., Molchanova E.G., Fattakhova A.R., Zaripova A.L., Pchelovodova Yu.N. Clinical cases of neurofibromatosis (plexiform nodes). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 122-130. DOI: 10.17816/pmj403122-130

Научная статья

УДК 616.633 963.42-039.13-039.31-092]-036.1-07-085

DOI: 10.17816/pmj403131-138

СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

П.Н. Барламов¹*, Э.Р. Васильева², В.Г. Желобов¹

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

²Городская клиническая поликлиника, г. Пермь, Россия

DIFFICULTY OF DIAGNOSTICS AND EFFICIENCY OF PATHOGENETIC THERAPY OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (CLINICAL CASE)

P.N. Barlamov¹*, E.R. Vasilyeva², V.G. Zholobov¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Clinical Polyclinic, Perm, Russian Federation

На примере истории болезни пациентки с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) показать особенности клинической картины этого орфанного заболевания и продемонстрировать эффективность длительного патогенетического лечения. Опубликованы жалобы, анамнез, физикальный статус, лабораторные и инструментальные исследования пациентки с ПНГ. Проработаны современные литературные данные по диагностике и лечению ПНГ.

Произведен анализ жалоб, анамнеза, физикального статуса, лабораторных и инструментальных исследований в сопоставлении с мировыми литературными данными по этой патологии пациентки с ПНГ. Сделан вывод о необходимости широкого освещения клинической картины и диагностики ПНГ. Показана эффективность длительного (13 лет) патогенетического лечения классической формы ПНГ экулизумабом.

Ключевые слова. Система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, комплементопосредованный гемолиз, антикомплемментарная терапия, экулизумаб, биоаналоги, моноклональные антитела.

© Барламов П.Н., Васильева Э.Р., Желобов В.Г., 2023

тел. +7 902 805 72 16

e-mail: pavel-barlamov@yandex.ru

[Барламов П.Н. (*контактное лицо) – профессор, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0002-8704-692X; Васильева Э.Р. – врач-гематолог, ORCID: 0000-0002-0267-9729; Желобов В.Г. – профессор, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0003-0780-3116].

© Barlamov P.N., Vasilyeva E.R., Zholobov V.G., 2023

tel. +7 902 805 72 16

e-mail: pavel-barlamov@yandex.ru

[Barlamov P.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Associate Professor, ORCID: 0000-0002-8704-692X; Vasilyeva E.R. – hematologist, ORCID: 0000-0002-0267-9729; Zholobov V.G. – MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0003-0780-3116].

To show the features of the clinical picture of this orphan disease and demonstrate the effectiveness of a long-term pathogenetic treatment of this disease using the case history of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) as an example. Complaints, anamnesis, physical status, as well as laboratory and instrumental studies used for a patient with PNH were presented. Modern literature data on the diagnosis and treatment of PNH have been studied.

Complaints, anamnesis, physical status as well as laboratory and instrumental studies used for PNH patient were analyzed in comparison with the world literature data on this pathology.

A conclusion was made regarding the need for a wide coverage of the clinical picture and diagnosis of PNH. The effectiveness of a long-term (for 13 years) pathogenetic treatment of the classical form of PNH with eculizumab was shown.

Keywords. Complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement-mediated hemolysis, anti-complement therapy, eculizumab, bioanalogs, monoclonal antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким приобретенным клональным заболеванием системы крови, которое проявляется дисфункцией костного мозга, внутрисосудистым гемолизом и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Считается, что при ПНГ происходит соматическая мутация гена PIGA, локализованном на X-хромосоме стволовой кроветворной клетки (СКК) [1; 2]. Эта приобретенная мутация нарушает биосинтез гликозилинозитолфосфата (GPI) – гликолипидной структуры, служащей «якорем» для фиксации на поверхности клеток множества гликопротеинов, в том числе регулирующих активность комплемента. В результате происходит полная или частичная утрата клетками-потомками мутантной стволовой клетки крови (СКК) поверхностных GPI-связанных белков – CD55 и CD59, защищающих клетки от комплемент-обусловленного лизиса [1–6]. Манифестация ПНГ приводит к комплемент-опосредованному разрушению эритроцитов.

В работах А.Д. Кулагина и соавт. [7], основанных на изучении 150 историй болезни пациентов с ПНГ, обнаружено, что ко времени диагностики заболевания возраст (медиана 34 года) не отличался от ранее опубликованных данных. Однако при этом впервые установленный возраст на момент дебюта

заболевания оказался 27 лет (медиана). Эти данные показывают большую отсроченность установления диагноза классической ПНГ, что особенно заметно при анализе случаев, дебютировавших в детском возрасте.

Причинами диагностических ошибок (частота 78 %), по мнению А.Д. Кулагина и соавт. [7], были недостаточная осведомленность врачей, включая гематологов, о ПНГ как таковой и несоблюдение формальных алгоритмов оценки гемолиза, цитопении, тромбозов и др. Так, в случаях распознавания гемолиза (37 %) гематологами крайне редко документируется его внутрисосудистый характер, наличие гемоглобинурии и гемосидеринурии, а также связанные с ними симптомы. Такие ошибки мы встречали и в своей клинической практике.

Большое количество ошибок и длительный период до установления диагноза ПНГ (медиана 33 месяца) [7] приводят к использованию неадекватных методов лечения, среди которых следует отметить длительную терапию глюкокортикостероидными гормонами, использование иммунодепрессантов и спленэктомии. Предшествующее установлению достоверного диагноза ПНГ неправильное лечение может служить дополнительным фактором риска развития тромбозов и инфекционных осложнений [6].

В настоящее время для лечения ПНГ используют два метода:

1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТТСК) является единственным радикальным способом лечения ПНГ. Однако проведение ТТСК взрослым пациентам ассоциируется с высокой частотой тяжелых осложнений и высокой летальностью. В данной связи «классическая» форма ПНГ более не является показанием для проведения ТТСК у взрослых при условии доступности патогенетического лечения [8; 9].

2. В отечественных рекомендациях [6] предлагается использовать патогенетическую терапию экулизумабом. Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против C5-компонента комплемента. Лечение экулизумабом приводит к остановке внутрисосудистого гемолиза, исчезновению или уменьшению трансфузионной зависимости, снижению частоты тромботических осложнений, улучшению или стабилизации функции почек, снижению выраженности легочной гипертензии и в целом к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов с ПНГ. Патогенетическая терапия экулизумабом рекомендуется [6] пациентам с ПНГ с активным внутрисосудистым гемолизом (уровень общей ЛДГ более 1,5 верхней границы нормы).

Цель исследования – на примере истории болезни пациентки с ПНГ показать особенности клинической картины этого орфанного заболевания и продемонстрировать эффективность длительного патогенетического лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ч. Наблюдается гематологом с 30 апреля 2010 г. С 2002 г. страдает анемией. В течение 8 лет получала препараты железа, витамин B_{12} без положительной динамики. В общем анализе крови (ОАК) в 2006 г. зарегистрирована нормохромная анемия легкой степени с ретикулоцитозом 3,8 %.

В биохимическом анализе крови (БАК) от 28.01.2008: общий билирубин – 35 мкмоль/л, свободный билирубин – 26 мкмоль/л, АЛТ – 24 МЕ/л, АСТ – 82 МЕ/л. Наблюдалась инфекционистом с диагнозом: хронический криптогенный гепатит, начальные признаки портальной гипертензии. Исключена онкопатология при скрупулезном обследовании в терапевтическом стационаре в июле 2009 г. (ФГС, RRS, УЗИ брюшной полости). Уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты в норме. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости 23.04.2010: диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Признаки хронического холецистита. Умеренная спленомегалия. Пиелозектазия справа.

В динамике за 2008–2009 гг.: гемоглобин в пределах 79–96 г/л, ретикулоцитоз не оценивался, умеренная тромбоцитопения – $(130-180) \cdot 10^9$ /л, лейкопения – $(3,0-3,4) \cdot 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови от 28.01.2008: гипербилирубинемия (общий билирубин 35 мкмоль/л) за счет фракции свободного билирубина 26 мкмоль/л, увеличение аспаратаминотрансферазы (АСТ) до двух норм (82 МЕ/л).

При первичном поступлении в отделение гематологии пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, желтушность кожи и склер, потемнение мочи, тяжесть в левом подреберье. Состояние средней тяжести. АД = 110/70. ЧСС = 88 в мин I тон ослаблен на верхушке, здесь же слабый дующий шум. В легких без патологии. Живот безболезненный. Печень на 1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

Анамнез жизни. Родилась в Перми. Росла и развивалась соответственно возрасту. Образование среднетехническое, профессиональную вредность отрицает. В настоящее время инвалид III группы. Замужем, детей нет. Беременности – 0, менопауза с 2010 г. Перенесенные заболевания: хронический пиелонефрит.

ОАК от 30.04.2010: гемоглобин – 81 г/л, ретикулоцитоз – 3,2 %, тромбоцитопения – $90 \cdot 10^9$ /л, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1730 ЕД/л и прямого билирубина до 7,0 мкмоль/л, следы уробилина в моче, отрицательная проба Кумбса, маркеры гепатитов не выявлены.

Миелограмма от 30.04.2010: пунктат костного мозга клеточный. Гранулоцитарный росток сужен. Эритроидный расширен (62,4 %), встречаются единичные мегалобласты. Мегакариоцитов до 60 в мазках, отшнуровка тромбоцитов сохранена.

Заключение: нормобластическая реакция костного мозга с единичными мегалобластами. Расширение мегаростка.

В связи с тем, что была заподозрена аутоиммунная гемолитическая анемия, проведен курс глюкокортикостероидов (преднизолон) 1 мг на 1 кг веса в течение 10 дней. Состояние без динамики. Рецидивы гемолиза в течение месяца (субфебрилитет, нарастающий циркуляторно-гипоксический синдром, эпизоды потемнения мочи до темно-вишневого цвета в дневной порции, иктеричность кожи и склер). Во время приступа гемолиза в гемограмме: гиперрегенераторная (ретикулоцитоз до 59 %) анемия тяжелой степени (гемоглобин – 60 г/л), тромбоцитопения – $155 \cdot 10^9$ /л, лейкопения – $2,6 \cdot 10^9$ /л, общий билирубин – 44 мкмоль/л, прямой – 1,8 мкмоль/л, повышение трансаминаз до трёх норм (АСТ – 84,2 МЕ/л, АЛТ – 40,2 МЕ/л), ЛДГ – до 2520 ЕД/л.

В июне 2010 г. в ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, при иммунофенотипическом исследовании клеток периферической крови обнаружилось наличие клона моноцитов, дефектных по экспрессии GPI-белков (фенотип CD14, CD16, CD59, CD66b) и клона гранулоцитов, дефектных по экспрессии GPI-белков (фено-

тип CD55, CD59, CD66b), что позволило поставить диагноз ПНГ. В сентябре 2011 г. в лаборатории СПбГМУ имени академика И.П. Павлова проведено цитофлюориметрическое исследование, согласно которому суммарная величина эритроцитарного ПНГ-клона была 38,1 %, гранулоцитарного – 74,5 %, моноцитарного – 84,3 %.

С ноября 2011 г. получает терапию экулизумабом: сначала в режиме индукции, затем поддерживающая фаза 900 мг в/в капельно каждые две недели, прием фолиевой кислоты, оценка ПНГ-клона один раз в год.

Переносимость терапии удовлетворительная – гемолитические кризы отсутствовали, тромбозов не было, гематологические показатели стабильны (цитопения легкой степени), эпизодов потемнения мочи не отмечала. По эпидемиологическим показаниям (в связи с карантином по COVID-19 в отделении гематологии пермской краевой клинической больницы (ПМКБ)) перерыв между введениями удлинился с 18.06.2020 до 24.08.2020, в связи с чем отметила появление красной мочи, нарастающую общую слабость. На фоне возобновления специфического лечения 24.08.2020 состояние стабилизировалось, гемолиз купирован.

С 31.08.2020 отметила эпизоды повышения температуры тела до 38 °С, появились признаки дизурии (дискомfort и жжение при мочеиспускании), начала терапию норбактином. На фоне терапии отметила нарастание проявлений циркуляторно-гипоксического синдрома, однако лихорадка и дизурия были купированы. При контроле гемограммы: эритроциты – $1,94 \cdot 10^{12}$ в 1 мкл, гемоглобин – 69 г/л, тромбоциты – $209 \cdot 10^9$ в 1 мкл, ретикулоциты – 9,58 %, лейкоциты – $2,79 \cdot 10^9$ в 1 мкл, СОЭ – 52 мм/ч. 02.11.2020 выполнено очередное введение экулизумаба на фоне трансфузии эритроэвези (коррекция анемии до средней тяжести). При дообследовании ПЦР на SARS-CoV-2 от 03.11.2020

положительный. В инфекционном отделении проводилась посиндромная терапия, в том числе трансфузия эритроцитарной массы индивидуальным подбором. В связи с получением отрицательных результатов мазков на COVID-19 переведена в отделение гематологии и химиотерапии, где выполнено очередное введение экулизумаба. Межкурсовой перерыв без инфекционных и геморрагических осложнений. Рецидива гемолиза не отмечала. Далее плановая терапия продолжена.

Ультразвуковое исследование от 15.12.2022. Печень: размеры не увеличены. КВР – 150 мм (норма до 15 см), ЛД – 70 мм (норма до 8 см). Контуры ровные. Капсула прослеживается. Паренхима однородна, нормальной эхогенности. Очаговых образований не выявлено. Внутривенные желчные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сохранен. Портальная вена 10 мм – не расширена (норма до 14 мм). Желчный пузырь: грушевидной формы. Размеры обычные. Стенки не утолщены. В пузыре визуализируются множественные мелкие конкременты. Холедох 4 мм, свободен на видимом протяжении. Селезенка: не увеличена. Размеры 114 × 40 мм. Гомогенна. Нормальной эхогенности. Почки: положение типичное, форма обычная. Контуры ровные. Капсула прослеживается. Размеры П.П. – 103 × 53 мм, Л.П. – 112 × 49 мм. Паренхима 14 мм, гомогенна. Структуры ЧЛС не расширены. Конкрементов не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: ЖКБ. Калькулезный холецистит.

При обследовании в январе 2023 г. сохранялась общая слабость, утомляемость при физической нагрузке. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, питание достаточное. Видимые слизистые бледные с желтушным оттенком, склеры субиктеричные. На нижних конечностях сеть подкожных расширенных вен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень по краям

реберной дуги, селезенка по Сали не пальпировалась. Гемодинамика стабильная.

ОАК от 26.01.2023: гиперхромная регенераторная анемия средней тяжести (эритроциты (RBC) – $2,71 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин (HGB) – 99 г/л; гематокрит (HCT) – 29,70 %; ср. содержание HGB в эритроците (MCH) – 36,50 пг; ретикулоциты (RET %) – 6,24 % (0,20–1,20)). Умеренная лейкопения (лейкоциты (WBC) – $3,46 \cdot 10^9/л$). Общий анализ мочи от 26.01.2023 – без особенностей.

Биохимический анализ крови от 26.01.2023: щелочная фосфатаза – 80 ед/л; АСТ – 24,3 ед/л; АЛТ – 24,5 ед/л; гамма – ГТП 38 ед/л; общий белок – 74,1 г/л; альбумины – 45,3 г/л; билирубин общий – 38,0 мкмоль/л; глюкоза – 4,72 ммоль/л; креатинин – 78 мкмоль/л; мочевина – 4,6 ммоль/л (2,8–7,2).

Клинический диагноз. Основной: D59.5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, классическая гемолитическая форма, хронический внутрисосудистый гемолиз, частые гемолитические кризы. Состояние в процессе таргетной терапии экулизумабом (с 11.2012). Сопутствующий: желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Хронический цистит, латентное течение. Недостаточность кардии. Дисбиоз кишечника. Хронический геморрой, вне обострения. Варикозная болезнь нижних конечностей. Осложнения: дисфункция гладкой мускулатуры. Хронический запор. Дискинезия толстой кишки по гипомоторному типу. ХБПС2. Миокардиодистрофия H1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, интерес данной демонстрации заключается, во-первых, в том, что от первых проявлений заболевания (анемия) до постановки диагноза прошло 8 лет. За это время пациентка без эффекта получила не-

сколько курсов препаратов железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты и системных глюкокортикостероидов (преднизолон).

Считаем своим долгом напомнить, что ПНГ в большинстве случаев развивается постепенно в виде медленно нарастающей слабости, утомляемости, эпизодов желтухи и темной мочи, иногда с субфебрильной температурой. Выраженное ухудшение состояния может наступать в момент гемолитического криза [7], что и имело место у нашей пациентки. Клинические проявления ПНГ целесообразно разделить на несколько категорий [6]:

1. Симптомы, обусловленные гемолитической анемией. Пациенты жалуются на повышенную утомляемость, одышку, тахикардию, желтушность кожи и слизистых, потемнение мочи (вплоть до чёрной). Состояние может значительно ухудшаться во время гемолитических кризов, развитие которых зачастую провоцируется инфекциями, что имело место у нашей пациентки.

2. Симптомы, обусловленные тромботическими осложнениями. Тромбозы являются наиболее частой причиной смерти пациентов с ПНГ. Венозные тромбозы встречаются несколько чаще артериальных и характеризуются необычной локализацией: тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда-Киари), сосудов портальной системы, венозных синусов головного мозга. Симптоматика в данных случаях определяется локализацией тромбоза.

3. Симптомы, обусловленные гладкомышечной дистонией, также имели место у пациентки. Предположительно эта категория симптомов обусловлена истощением пула оксида азота (NO), ассоциированным с повышенной концентрацией свободного гемоглобина в плазме крови. Наиболее характерными клиническими проявлениями гладкомышечной дистонии у пациентов с ПНГ являются: дисфагия и спазм пищевода, абдоминальные боли, эректильная дисфункция.

4. Другие симптомы. Пациенты с ПНГ имеют в 6 раз более высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП), что может быть обусловлено как тромбозами микрососудов почек, так и повреждающим действием депозитов железа, накапливающегося в паренхиме почек в результате распада эритроцитов [10].

У нашей пациентки наблюдались симптомы первой и третьей групп. Диагноз ПНГ устанавливается на основании характерной клинической и лабораторной картины внутрисосудистого гемолиза (что имело место в нашем случае) и выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии. Стандартом диагностики ПНГ у пациентов с клинической и лабораторной картиной внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14/FLAER) методом проточной цитометрии [6].

Во-вторых, в статье продемонстрировано длительное (13 лет) эффективное применение патогенетической терапии гуманизированными моноклональными антителами против C5-компонента комплемента (экулизумаб). При этом следует отметить, что в динамике при лечении обнаружено некоторое уменьшение размеров селезенки по данным ультразвукового исследования от 15.12.2022 в сравнении с 23.04.2010.

В-третьих, появление у пациентки интеркуррентной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) послужило причиной обострения гемолиза, однако без особых последствий для её здоровья. Обострение купировалось введением экулизумаба.

Выводы

1. Для своевременной диагностики ПНГ необходимо широкое освещение в медицинском сообществе её клинической картины и лабораторной диагностики.

2. Подтверждена эффективность длительного (13 лет) патогенетического лечения классической формы ПНГ экулизумабом.

3. Продемонстрировано провоцирующее влияние коронавирусной инфекции на обострение ПНГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bessler M., Mason P.J., Hillmen P., Miyata T., Yamada N., Takeda J., Luzzatto L., Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994; 13 (1): 110–117.

2. Takeda J., Kawagoe K., Iida Y., Endo Y., Fujita T., Takahashi M., Kitani T., Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 1993; 73 (4): 703–711.

3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement of cells after activation on the of incorporation (DAF) into their membranes a key step in complement activation on targets is the deposition of C4b and / or C3b fragments. These major cleavage products of C3 and C4 can associa. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 1558–1578.

4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-Accelerating Factor: Biochemistry, Molecular Biology, and Function. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7 (1): 35–58.

5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J. Immunol.* 1990; 144 (9): 3478 LP3483.

6. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: клинические рекомендации. М. 2021–2022–2023.

7. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., Иванова М.О., Рудакова Т.А., Бабенко Е.В., Добронравов В.А. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглоби-

нурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология* 2017; 10 (3): 333–41.

8. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010; 95 (6): 855–856.

9. de Latour R.P., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., Blaise D., de Souza C. A., Vigouroux S., Willemze R., Terriou L., Tichell A., Mohty M., de Guibert S., Marsh J. C., Passweg J., Mary J.Y., Socié G. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2012; 97 (11): 1666–1673.

10. Peter Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A., Hill A., Rotbe R.P., Khursigara G., Fu C.L., Omin M. e, Browne P., I Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (8): 553–559.

REFERENCES

1. Bessler M., Mason P.J., Hillmen P., Miyata T., Yamada N., Takeda J., Luzzatto L., Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994; 13 (1): 110–117.

2. Takeda J., Kawagoe K., Iida Y., Endo Y., Fujita T., Takahashi M., Kitani T., Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 1993; 73 (4): 703–711.

3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement of cells after activation on the of incorporation (DAF) into their membranes a key step in complement activation on targets is the deposition of C4b and / or C3b fragments. These major cleavage products of C3 and C4 can associa. *J. Exp. Med.* 1984; 160: 1558–1578.

4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-Accelerating Factor: Biochemistry, Molecular Biology, and Function. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7 (1): 35–58.

5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J. Immunol.* 1990; 144 (9): 3478 LP3483.

6. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical guidelines. Moscow 2021–2022–2023 (in Russian).

7. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., Ivanova M.O., Rudakova T.A., Babenko E.V., Dobronravov V.A., Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an analysis of 150 observations. *Clinical Oncohematology* 2017; 10 (3): 333–41 (in Russian).

8. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010; 95 (6): 855–856.

9. de Latour R.P., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., Blaise D., de Souza C.A., Vigouroux S., Willemze R., Terriou L., Tichell A., Mohy M., de Guibert S., Marsh J. C., Passweg J., Mary J.Y., Socié G. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97 (11): 1666–1673.

10. Peter Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbanio-Ispizua A., Hill A., Rothe R.P., Khursigara G., Fu C.L., Omin M. e, Browne P., Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (8): 553–559.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Благодарность: авторы выражают благодарность за предоставленную информацию заведующей отделением гематологии и химиотерапии Пермской краевой клинической больницы (ПМКБ) Наталии Борисовне Косачевой, а также врачам этого отделения Марине Альфредовне Плоских и Андрею Павловичу Мальцеву.

Поступила: 23.03.2023

Одобрена: 14.04.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Барламов, П.Н. Сложность диагностики и эффективность патогенетической терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (на примере клинического случая) / П.Н. Барламов, Э.Р. Васильева, В.Г. Желобов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 131–138. DOI: 10.17816/pmj403131-138

Please cite this article in English as: Barlamov P.N., Vasilyeva E.R., Zholobov V.G. Difficulty of diagnostics and efficiency of pathogenetic therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (clinical case). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 131–138. DOI: 10.17816/pmj403131-138

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 615.262.2+615.454.1

DOI: 10.17816/pmj403139-145

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ БЕНЗИМИДАЗОЛА

А.И. Краснова, Н.А. Пулина, В.Д. Полежаева*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия

EXPERIMENTAL STUDY OF NEUROPSYCHOTROPIC ACTIVITY OF NEW 2,4-DIOXOBUTANOIC ACID DERIVATIVES WITH BENZIMIDAZOLE FRAGMENT

A.I. Krasnova, N.A. Pulina, V.D. Polezhaeva*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучить нейروпсихотропную активность новых производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагмент бензимидазола, а также установить связь строения веществ с их биологическим действием.

Материалы и методы. Изучен спектр нейропсихотропной активности производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагмент бензимидазола, на экспериментальных животных с использованием тестов «Открытое поле», «Черно-белая камера», «Экстраполяционное избавление».

Результаты. Выявлено соединение с потенциальными анксиолитическими свойствами. Показана зависимость проявления анксиогенных или анксиолитических свойств в случае наличия моно- или бициклических арен в структуре соответственно.

© Краснова А.И., Пулина Н.А., Полежаева В.Д., 2023

тел. +7 902 802 95 21

e-mail: krasnova_ai@mail.ru

[Краснова А.И. (*контактное лицо) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии;

Пулина Н.А. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии;

Полежаева В.Д. – аспирант, ассистент кафедры фармацевтической технологии].

© Krasnova A.I., Pulina N.A., Polezhaeva V.D., 2023

tel. +7 902 802 95 21

e-mail: krasnova_ai@mail.ru

[Krasnova A.I. (*contact person) – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology; Pulina N.A. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology; Polezhaeva V.D. – postgraduate student, Assistant of the Department of Pharmaceutical Technology].

Выводы. 2,4-Диоксобутановые кислоты, содержащие фрагмент бензимидазола, представляют интерес для поиска веществ с нейropsychотропной активностью. Результаты анализа «структура – активность» целесообразно использовать в дальнейшем целенаправленном синтезе.

Ключевые слова. 2,4-Диоксобутановые кислоты, бензимидазол, нейropsychотропная активность.

Objective. To study the neuropsychotropic activity of 2,4-dioxobutanoic acid derivatives containing a fragment of benzimidazole as well as to determine the relationship between the structure of substances and their biological effects.

Materials and methods. The spectrum of neuropsychotropic activity of 2,4-dioxobutanoic acid derivatives with benzimidazole was studied on experimental animals using the «open field», «black-and-white camera», and «extrapolation deliverance» tests.

Results. A compound with potential anxiolytic properties has been identified. The dependence of the manifestation of anxiogenic or anxiolytic properties in the presence of mono- or bicyclic arenes in the structure, respectively, is shown.

Conclusions. 2,4-Dioxobutane acids containing a fragment of benzimidazole are of interest for the search for substances with neuropsychotropic activity. The results of the “structure-activity” analysis should be used in further targeted synthesis.

Keywords. 2,4-Dioxobutanoic acids, benzimidazole, neuropsychotropic activity.

ВВЕДЕНИЕ

Бензимидазольный гетероцикл является одним из важнейших среди привилегированных фармакофорных фрагментов, используемых в направленном синтезе биологически активных соединений, поскольку его производные могут представлять собой структурные изостеры встречающихся в природе нуклеотидов, что позволяет прогнозировать их взаимодействие с биополимерами живых систем и огромный терапевтический потенциал в различных областях фармакологии [1; 2]. Так, известно, что бензимидазольный каркас является молекулярной основой агонистов и антагонистов трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком, являющихся мишенью до 40 % выпускаемых лекарств [3]. Одним из перспективных направлений разработок производных бензимидазола является создание лекарственных средств нейropsychотропного профиля, так, среди лекарственного ассортимента Российской Федерации успешно применяются афобазол® (4-[2-[(6-этокси-1H-бензимидазол-2-ил) сульфанил]этил]морфолин), метапрот® (этилтиобензимидазола гидробромида моно-

гидрат) и др. [4]. Учитывая необходимость разработки перспективных фармакологически активных веществ с целевой специфической активностью при минимуме побочных и токсических эффектов, а также приемлемыми фармакокинетическими характеристиками, особый интерес представляет синтез бензимидазольных производных на основе одного из важнейших метаболитов организма – пирувата. В проведенных ранее фармакологических исследованиях ароилпируватов гетериламмония были выявлены соединения, проявляющие высокую биологическую активность [5; 6]. Таким образом, для получения новых высокоактивных веществ актуальным является синтез соединений на основе 2,4-диоксобутановых кислот с использованием привилегированной подструктуры – бензимидазольного гетероцикла с последующим изучением нейropsychотропной активности и корреляционного анализа «структура – активность» среди полученных соединений.

Цель исследования – изучить спектр нейropsychотропной активности 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов и установить связь строения веществ с их биологическим действием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись синтезированные 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты бензимидазолиламмония 1 а-г. Температуру плавления (разложения) определяли на приборе «ПТП-2» (Россия) по методу 1 Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [7]. ИК-спектры записаны на приборе «ФСМ-1201» (Россия) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury Plus (300 МГц), внутренний стандарт – ГМДС, растворитель DMSO-d_6 .

Изучение нейropsychотропной активности исследуемых веществ осуществляли в психофармакологических тестах в стандартной модификации: «Открытое поле», «Черно-белая камера», «Экстраполяционное избавление» [8].

Тест «Открытое поле» проводили на белых нелинейных крысах, согласно стандартной методике [8]. Показатели активности животных: горизонтальную (количество пересеченных квадратов) и вертикальную (число подъемов на задние лапы – стоек) двигательную, поисковую (количество заглядываний в отверстия) активность, груминг (число касаний морды лапами, умывание), а также дефекацию (количество болюсов) регистрировали в течение 3-минутной экспозиции. Для оценки тревожности и реакции на новизну обстановки экспериментальных животных помещали в установку «Черно-белая камера», состоящую из светлого (390 лк) и темного отсеков, разделенных непрозрачной перегородкой, в которой имеется переход (4 см). В ходе эксперимента в течение 3 мин регистрировали: латентный период (время, прошедшее от момента посадки животного на светлую сторону до первого перехода в темный отсек установки), общее время пребывания в светлом отсеке и количество переходов между отсеками. Тестирование «Экстраполяционное избавление» заключалось в помеще-

нии крыс в экспериментальную установку, которая состоит из внутреннего цилиндра из прозрачного пластика, вмонтированного во внешнюю емкость (бак). Бак заполняют водой ($t = 21\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$) с расчетом погружения внутреннего цилиндра в воду на 2 см. После помещения животных в установку в течение 2-минутной экспозиции регистрировали латентный период подныривания под край цилиндра и долю (%) животных, решивших экстраполяционную задачу. Во всех психофармакологических исследованиях изучаемые соединения, препарат сравнения флуоксетин вводили внутрижелудочно за 60 мин до начала тестов в скрининговой дозе 50 мг/кг. Контрольной группе крыс вводилась дистиллированная вода.

Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывали с использованием расширенного пакет-анализа Microsoft Excel 2010. Высчитывали среднее значение и его стандартную ошибку ($M \pm SEM$). Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки средних значений при нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального, использовали непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

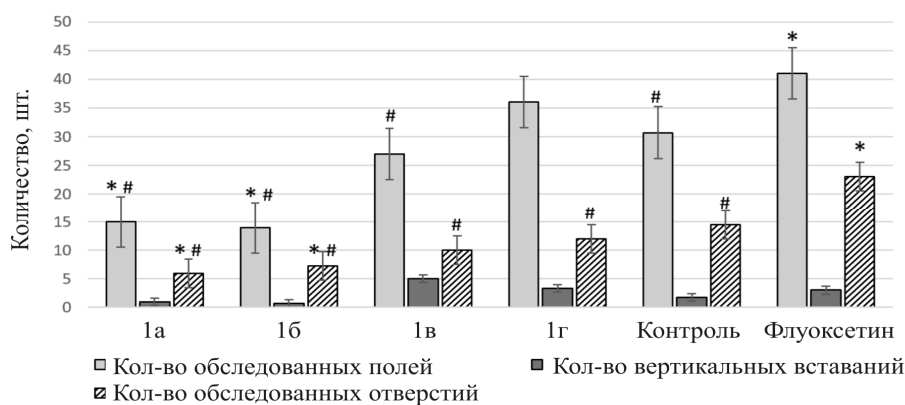
Синтез изучаемых 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов бензимидазолиламмония 1 а-г, включая исходные производные, осуществляли по методикам, описанным в работе [6].

Тест «Открытое поле» является одним из ведущих инструментов оценки индивидуально-типологических особенностей поведения мелких экспериментальных животных. Помещение крысы в установку «Открытое поле» сопровождается развитием определенной

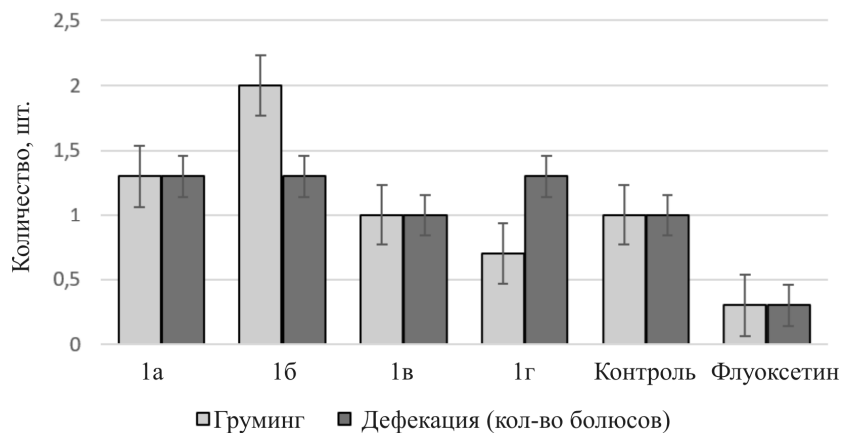
стрессовой реакции, отражающейся на поведении животного – двигательная активность (горизонтальная, вертикальная) и норковый рефлекс в совокупности определяют состояние активно-поисковой компоненты поведения, а уровень дефекаций и груминг – пассивно-оборонительной [8].

Изучение воздействия исследуемых соединений на активно-поисковую компоненту поведения в тесте «Открытое поле» показало, что при введении бутеноатов 1a, 1б, содержащих фе-

нильный и п-метилфенильный радикал, наблюдалось достоверно уменьшение количества обследованных полей и обследованных отверстий по сравнению с показателями контроля и препарата сравнения флуоксетин, что свидетельствует о некотором угнетении локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности (рис. 1, а), при этом показатели эмоционального состояния (груминг, количество болюсов) оказались сопоставимы с данными контроля и препаратом сравнения (рис. 1, б).



а



б

Рис. 1. Влияние исследуемых веществ на показатели: а – активно-поисковой компоненты поведения животных ($M \pm SEM$): * – отличия статистически значимы по отношению к контролю; # – отличия статистически значимы по отношению к препарату сравнения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента); б – пассивно-оборонительной компоненты поведения животных ($M \pm SEM$): отличия статистически значимы * – по отношению к контролю; # – по отношению к препарату сравнения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

Выявлено, что введение соединений 1в, 1г, содержащих нафтильный фрагмент, не оказывало негативного влияния на поведенческие реакции животных. Показатели локомоторной и исследовательской активности при введении вещества 1в не отличались от значений контрольной группы, а у бутеноата 1г – оказались сопоставимы с данными флуоксетина (см. рис. 1), для которого наблюдалась тенденция проявления психостимулирующего эффекта, что сопровождалось некоторым подавлением естественного страха животных перед открытой освещенной местностью и преобладанием исследовательского интереса к новому неизученному пространству.

Процедура тестирования поведения в «Черно-белой камере» предоставляет животному возможность выбора: или активное исследование новой ситуации (светлый отсек), или предпочтение нахождения в пределах темного ограниченного пространства

(экологически характерная для грызунов форма защитного поведения). В проведенном тесте выявлено, что при введении соединений 1а, 1б наблюдалась активация защитного поведения с вероятной повышенной тревожностью, о чем свидетельствовал быстрый переход крыс в темный отсек и преимущественное нахождение в нем, а также минимальное число переходов из отсека в отсек. При введении бутеноатов 1в, 1г показатели тревожного профиля поведения менялись – латентный период и общее время, проведенное в светлом отсеке, для вещества 1в статистически не отличались от данных контроля, при введении бутеноата 1г – наблюдалось статистически значимое увеличение времени пребывания животных в светлом отсеке и рост числа переходов на уровне флуоксетина, что может быть расценено как возможное проявление некоторого анксиолитического действия (рис. 2).

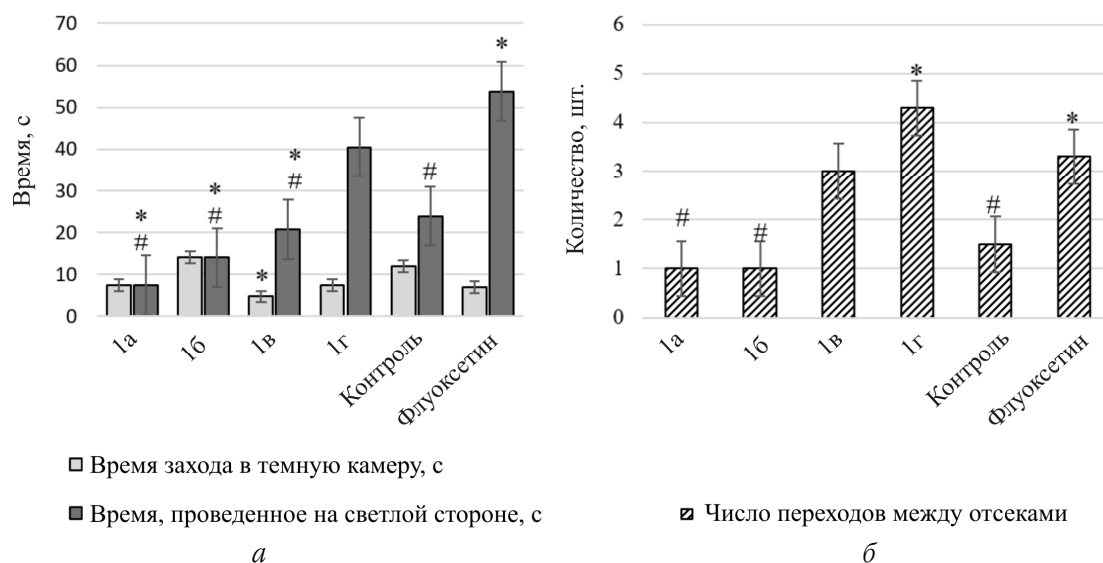


Рис. 2. Влияние исследуемых веществ на показатели тревожности животных в условиях теста «Черно-белая камера» ($M \pm SEM$): отличия статистически значимы * – по отношению к контролю; # – по отношению к препарату сравнения ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента); а – реактивность животных и общее время, проведенное в светлой камере, с; б – число переходов между отсеками

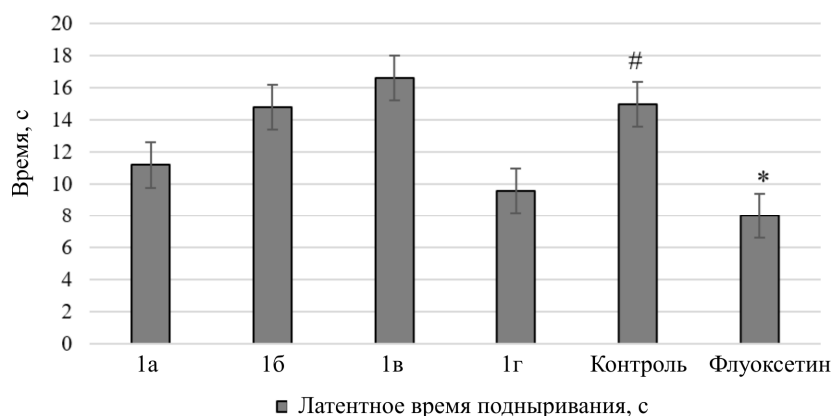


Рис. 3. Влияние исследуемых веществ на решение острой стресс-ситуации животными в тесте «Экстраполяционное избавление» ($M \pm SEM$): отличия статистически значимы * – по отношению к контролю; # – по отношению к препарату сравнения ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента)

В тесте «Экстраполяционное избавление» все животные, получавшие исследуемые производные, решали задачу экстраполяционного избавления от аверсивной среды, что может свидетельствовать об отсутствии негативного воздействия изучаемых веществ на когнитивный потенциал животных. Достоверных различий с контролем и флуоксетином по показателю латентного периода подныривания не выявлено, однако для соединения 2а наблюдалась статистически незначимая тенденция к сокращению времени решения задачи по преодолению острой стресс-ситуации (рис. 3).

Экспериментальное изучение нейротропной активности исследуемых бутеноатов бензимидазолиламмония показало, что наличие фенильного радикала в 4-м положении ароилпирувата обеспечивает преобладание анксиогенного профиля поведения животных, о чем свидетельствует угнетение локомоторной, ориентировочно-исследовательской активности в открытом поле и активизация защитного поведения в черно-белой камере. Однако в случае наличия в качестве арила нафтильного фрагмента у изучаемых производных наблюдается обратная тенденция в поведении животных с появлением анксиолитического профиля.

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследование нейротропной активности новых производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих бензимидазольный фрагмент, позволило выявить соединение с потенциальными анксиолитическими свойствами. Выявлено, что появлению анксиолитических свойств способствует наличие в структуре бициклического фрагмента. Результаты корреляционного анализа «структура – активность» способствуют усовершенствованию целенаправленного синтеза и повышению эффективности разработок лекарственных веществ в области психофармакологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brishty S.R., Hossain M.J., Khanda-ker M.U., Faruque M.R.I., Osman H., Rahman S.M.A. A Comprehensive Account on Recent Progress in Pharmacological Activities of Benzimidazole Derivatives. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 762–807.
2. Duarte C.D., Barreiro E.J., Fraga C.A. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. *Mini Rev Med Chem.* 2007; 7 (11): 1108–19.

3. Hauser A.S., Attwood M.M., Rask-Ander-
sen M., Schiöth H.B., Gloriam D.E. Trends in GPCR
drug discovery: new agents, targets and indications.
Nat Rev Drug Discov. 2017; 16 (12): 829–842.

4. Регистр лекарственных средств Рос-
сии. РЛС. Энциклопедия лекарств. 30-й вып.
М. ВЕДАНТА 2021; 1536.

5. Пулина Н.А., Собин Ф.В., Юшкова Т.А.,
Краснова А.И., Юшков В.В. 2-Гидрокси-4-ме-
тилфенил-4-оксо-2-бутеноат тиазониламмо-
ния, обладающий гипогликемической и ноо-
тропной активностью: патент № 2512291 от
26.07.2011: available at: [http://www.findpatent.ru/
patent/251/2512291.html](http://www.findpatent.ru/patent/251/2512291.html)

6. Пулина Н.А., Собин Ф.В., Сыропя-
тов Б.Я., Мокин П.А., Ковалева М.Ю. Синтез и
антикоагулянтная активность производных α -
оксокарбоновых кислот. Химико-фармацев-
тический журнал 2012; 46 (12): 15–18.

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

8. Руководство по проведению докли-
нических исследований лекарственных
средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Мироно-
ва. М.: Гриф и К. 2013; 944.

3. Hauser A.S., Attwood M.M., Rask-Ander-
sen M., Schiöth H.B., Gloriam D.E. Trends in
GPCR drug discovery: new agents, targets and
indications. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16 (12):
829–842.

4. Encyclopedia of medicines 2020 of
the Russian register of medicines. Moscow:
VEDANTA 2019; 1536 (in Russian).

5. Pulina N.A., Sobin F.V., Yushkova T.A.,
Krasnova A.I., Yushkov V.V. 2-Hydroxy-4-methyl-
phenyl-4-oxo-2-butenate of thiazonyl ammo-
nium, possessing hypoglycemic and nootropic
activity: Patent RF № 2512291 from 26.07.2011:
available at: [http://www.findpatent.ru/patent/
251/2512291.html](http://www.findpatent.ru/patent/251/2512291.html) (in Russian).

6. Pulina N.A., Sobin F.V., Syropyatov B.Ya.,
Mokin P.A., Kovaleva M. Yu. Synthesis and anti-
coagulant activity of α -oxocarbonic acid deriva-
tives. *Pharm. Chem. J.* 2012; 46 (12): 15–18 (in
Russian).

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

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

REFERENCES

1. Brishty S.R., Hossain M.J., Khandaker M.U.,
Faruque M.R.I., Osman H., Rahman S.M.A. A
Comprehensive Account on Recent Progress in
Pharmacological Activities of Benzimidazole
Derivatives. *Front Pharmacol* 2021; 12: 762–807.

2. Duarte C.D., Barreiro E.J., Fraga C.A.
Privileged structures: a useful concept for the
rational design of new lead drug candidates.
Mini Rev Med Chem. 2007; 7 (11): 1108–19.

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Краснова, А.И. Экспериментальное изучение нейropsychотропной активности новых производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагмент бензимидазола / А.И. Краснова, Н.А. Пулина, В.Д. Полежаева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 139–145. DOI: 10.17816/pmj403139-145

Please cite this article in English as: Krasnova A.I., Pulina N.A., Polezhaeva V.D. Experimental study of neuropsychotropic activity of new 2,4-dioxobutanoic acid derivatives with benzimidazole fragment. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 139-145. DOI: 10.17816/pmj403139-145

Финансирование. Исследование вы-
полнено при финансовой поддержке Перм-
ского научно-образовательного центра «Ра-
циональное недропользование», 2023 г.

Конфликт интересов. Авторы заяв-
ляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 07.03.2023

Одобрена: 25.03.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Научная статья

УДК 616.5-006.3.04-632.934.3: 612.08

DOI: 10.17816/pmj403146-151

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРА ПРИРОДНОГО ВЕЩЕСТВА G-01 НА ПРИМЕРЕ САРКОМЫ М-1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДЬЮВАНТА

**Ф.З. Мирсаева¹, Р.М. Гарайшин^{1*}, Ш.Р. Кыргалин¹, Р.Р. Китапова¹,
Д.А. Костромина², Д.Р. Гарайшина¹, Т.Р. Залеев¹**

¹Бакирский 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 WHEN USING ADJUVANT

**F.Z. Mirsaeva¹, 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

Цель. Изучить свойства раствора G-01 с адьювантом на основе гидроксида алюминия при однократном введении, изменяя концентрацию раствора.

Материалы и методы. На модели перевивной опухоли (саркома М-1) показана противоопухолевая активность различных концентраций раствора природного происхождения G-01 с наличием адьюванта.

© Мирсаева Ф.З., Гарайшин Р.М., Кыргалин 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) – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0001-6690-4086; Кыргалин Ш.Р. – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0001-9721-108X; Китапова Р.Р. – доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, кандидат фармакологических наук, ORCID: 0000-0001-9911-5665; Костромина Д.А. – врач-онколог, ORCID: 0000-0002-3076-850X; Гарайшина Д.Р. – студентка IV курса педиатрического факультета, ORCID: 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: 0000-0001-6690-4086; Kzyrgalin Sh.R. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, ORCID: 0000-0001-9721-108X; Kitapova R.R. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0001-9911-5665; Kostromina D.A. – oncologist, ORCID: 0000-0002-3076-850X; Garaishina D.R. – fourth-year student, Pediatric Faculty, ORCID: 0000-0002-9971-071x; Zaleev T.R. – fourth-year student, Medical Faculty].

Результаты. Установленная перспектива использования раствора G-01 в медицине как профилактическое средство. С целью исследования свойств раствора G-01 с адъювантом на основе гидроксида алюминия при однократном введении, изменяя концентрацию раствора, нами выявлено, что на один и тот же антиген можно индуцировать иммунный ответ разной интенсивности в зависимости от дозы и кратности вводимого антигена.

Выводы. В нашем исследовании, изучившим воздействие раствора G-01 на организм беспородных белых крыс-альбиносов линии Wistar в разных концентрациях выявлена оптимальная 15%-ная концентрация раствора G-01 обладающая выраженным влиянием на иммунную систему, вызывающая наибольшую противоопухолевую активность.

Ключевые слова. G-01, перевивная опухоль, Саркома М-1, адъювант.

Objective. To study the properties of the G-01 solution with an aluminum hydroxide-based adjuvant singly injected, while changing the concentration of the solution.

Materials and methods. The model of a transfused tumor (Sarcoma M-1) shows the antitumor activity of various concentrations of a solution of natural origin G-01 with the presence of an adjuvant.

Results. The prospect of using G-01 solution in medicine as a preventive agent was established. To study the properties of a solution of G-01 with an adjuvant based on aluminum hydroxide singly injected, we found while changing the concentration of the solution that an immune response of different intensity can be induced to the same antigen, depending on the dose and multiplicity of the administered antigen.

Conclusions. In our study, which investigated the effect of G-01 solution on the body of mongrel albino white rats of the "Wistar" line in different concentrations, an optimal 15 % concentration of G-01 solution was found to have a pronounced effect on the immune system, causing the greatest antitumor activity.

Keywords. G-01, transfused tumor, sarcoma M-1, adjuvant.

ВВЕДЕНИЕ

Адъюванты в иммунологии часто используются для модификации или усиления действия вакцины путем стимулирования иммунной системы к более энергичному реагированию на вакцину и, таким образом, обеспечения повышенного иммунитета к определенному заболеванию. Адъюванты выполняют эту задачу, имитируя специфические наборы эволюционно консервативных молекул, так называемые ассоциированные с патогеном молекулярные структуры [1; 2]. Основное свойство большинства адъювантов – это способность адсорбировать антиген на своей поверхности и длительное время сохранять в организме, что увеличивает продолжительность его влияния на иммунную систему, а также неспецифически усиливает фагоцитоз [3; 4].

Потребность в специфически направленной регуляции защитных функций иммунной системы имеется в различных

областях медицины. Актуальным является поиск биологически активных веществ и создание на их основе лекарственных препаратов, оказывающих свое воздействие как через стимуляцию, так и через подавление иммунных реакций организма [5; 6].

Большой интерес представляет использование гаптенов, как правило, не обладающих антигенными свойствами, с адъювантами, изучение их совместного влияния на иммунный ответ организма. Исходя из вышеперечисленного, мы предположили, что вещество природного происхождения G-01с адъювантом может усилить адаптивный иммунитет для профилактики развития опухолевого процесса [7–9] и позволит использовать раствор G-01 в меньшем объеме.

Цель исследования – изучить свойства раствора G-01 с адъювантом на основе гидроксида алюминия 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. Вес животных составил от 200 до 250 г, без разделения по полу. Саркома М-1 является удобной моделью для изучения влияния различных веществ на рост опухоли (солидная структура, относительно медленный рост, высокая частота перевиваемости). Штамм опухоли саркомы М-1 приобретен в лаборатории комбинированной терапии опухолей, Банке 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 [10; 11].

Как средство воздействия на животных использовались 5%- и 15%-ные растворы моносахарида – гексозы. Рабочий шифр: G-01. В качестве адъюванта нами использовался гидроксид алюминия.

Адъювант и средство воздействия разводились в пропорциях 1:1 и вводились подкожно в количестве 0,3 мл. По внешнему виду растворы представляют собой слегка помутневшую жидкость из-за мелких частиц алюминия, частично выпадающих в осадок.

Животных разделили на три группы: 1-я группа – 10 крыс (получивших 15%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 2-я группа – 9 крыс (получивших 5%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 3-я группа – 10 крыс (контрольная – не получившая терапии раствором G-01с адъювантом в различных концен-

трациях). Опухоль в группе контроля прививалась в 100 % случаев.

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 методов – точного критерия Фишера (для малых групп).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование иммунного ответа – сложный физиологический процесс, требующий включения в работу многих систем организма на клеточном и органном уровне.

Спустя месяц после курса терапии 5%- и 15%-ными растворами G-01, взрослым особям произведена перевивка саркомы М-1. В группах контроля опухоль привилась в 100 % случаев (рис. 1, 2), гибель животных произошла в течение четырех месяцев (рис. 3).

Выраженным противоопухолевым эффектом обладал 15%-ный раствор G-01 с адъювантом, вводимый в количестве 0,3 мл п/к. В опытной группе, состоящей из 10 животных, через две недели рост опухоли обнаружен у одной особи, еще через неделю у данной особи произошла регрессия опухоли.

В опытной группе, получившей 5%-ный раствор G-01 с адъювантом в количестве 0,3 мл п/к, состоящей из 9 особей, обнаружен рост опухоли у 4 животных из 10. Через 1,5 месяца после прививки у всех 4 особей произошло отторжение привитой саркомы М-1 (рис. 4).

Полученные нами данные показывают возможность использования гаптенов в сочетании с адъювантами. В медицинской практике адъюванты используются в основном в составе вакцин [12; 13]. Проведенное нами исследование может помочь расширить диапазон изучения и применения адъювантов в практической медицине.



Рис. 1. Животные в возрасте 2,5 месяца, перед прививкой саркомы М-1



Рис. 2. Контрольная группа животных через три недели после прививки саркомы М-1. Частота прививки опухоли равна 100 %



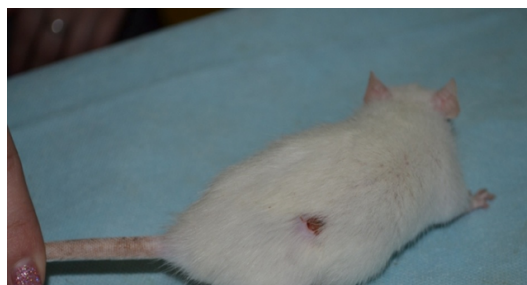
Рис. 3. Контроль на 53-и сутки после прививки саркомы М-1



а



б



в



г

Рис. 4. 31–47-е сутки после трансплантации саркомы М-1 (а–г)

Задача адъюванта – усилить иммунный ответ на заданный антиген. В нашем исследовании воздействия раствора G-01 на организм беспородных белых крыс-альбиносов линии Wistar в разных концентрациях выявлена оптимальная 15%-ная концентрация раствора G-01, обладающая выраженным влиянием на иммунную систему, вызывающая наибольшую противоопухолевую активность.

ВЫВОДЫ

1. В данном эксперименте рост опухоли в 100 % случаев в группе контроля позволяет судить о воздействии раствора природного происхождения G-01 на рост и развитие опухоли в экспериментальных группах.

2. При однократном введении, изменяя концентрацию раствора, выявлено, что на один и тот же антиген можно индуцировать иммунный ответ разной интенсивности в зависимости от дозы и кратности вводимого антигена.

3. После введения 5%- и 15 %-ного растворов G-01 не наблюдались побочные эффекты в виде выпадения волос, изменения окраса волос, снижения аппетита или полового влечения, изменения поведения животных в виде депрессии или повышенной активности в течение всего лабораторного эксперимента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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.

2. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А., Малютина Н.Н., Орлов О.А. Альфа-фетопротеин. Екатеринбург: УрО РАН 2004; 376.

3. Кокорин И.Н., Пыцкий В.И. Адъюванты. Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. Гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия 1974; 1: А – Антибиоз: 576.

4. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина 2000; 432.

5. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учебник. М.: Медицина 1999; 608.

6. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.

7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 352.

8. Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. М.: Логосфера 2007; 568.

9. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. М.: Практическая медицина 2005; 270.

10. Kozlov V.G., Ozherelkov S.V., Sanin A.V., Kozhevnikova T.N. Adjuvants in modern medicine and veterinary. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2014; 1: 91–101.

11. Модели и методы экспериментальной онкологии. Под ред. А.Д. Тимофеевского. М.: Медгиз, 1960; 246.

12. Руководство по адъювантам в вакцинах для использования человеком.

13. Gavin A.L., Hube K., Duong B., Ota T., Martin S., Boytler B., Nemaży D. Adjuvant-enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptor signaling. The science 2006; 314 (5807): 1936–1938.

REFERENCES

1. 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.

2. Chereshev V.A., Rodionov S.Yu., Cherkasov V.A., Malyutina N.N., Orlov O.A. Alpha-fetoprotein. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences 2004; 376 (in Russian).
 3. Kokorin I.N., Pytsky V.I. Adjuvants. Big medical encyclopedia: in 30 t. / ch. ed. B.V. Petrovsky. 3rd ed. Moscow: Soviet Encyclopedia, 1974; 1: A – Antibiosis: 576 (in Russian).
 4. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Medicine 2000; 432 (in Russian).
 5. Yarilin A.A. Fundamentals of Immunology: Textbook. Moscow: Medicine 1999; 608 (in Russian).
 6. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.
 7. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Guidelines for clinical immunology. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 352 (in Russian).
 8. Mail D. Immunology. Translated from English. Moscow: Logosphere 2007; 568 (in Russian).
 9. Treshchalina E.M. Antitumor activity of substances of natural origin. Moscow: LLC Practical medicine 2005; 270 (in Russian).
 10. Kozlov V.G., Ozherelkov S.V., Sanin A.V., Kozhevnikova T.N. Adjuvants in modern medicine and veterinary. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2014; 1: 91–101 (in Russian).
 11. Models and methods of experimental oncology. Edited by A.D. Timofeevsky. Moscow, Medgiz 1960; 246 (in Russian).
 12. Guide to adjuvants in vaccines for human use (in Russian).
 13. Gavin A.L., Hube K., Duong B., Ota T., Martin S., Boytler B., Nemaży D. Adjuvant-enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptor signaling. *The science* 2006; 314 (5807): 1936–1938.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Вклад авторов** равноценен.
- Поступила: 24.03.2023
Одобрена: 15.04.2023
Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Противоопухолевая активность раствора природного вещества G-01 на примере саркомы М-1 с использованием адъюванта / Ф.З. Мирсаева, Р.М. Гарайшин, Ш.Р. Кзыргалин, Р.Р. Китапова, Д.А. Костромина, Д.Р. Гарайшина, Т.Р. Залеев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 146–151. DOI: 10.17816/pmj403146-151

Please cite this article in English as: Mirsaeva F.Z., Garaishin R.M., Sh.R. Kzyrgalin, 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 when using adjuvant. Perm Medical Journal, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 146-151. DOI: 10.17816/pmj403146-151

ЮБИЛЕИ

Персоналии

УДК 001.32

DOI: 10.17816/pmj403152-157

СВЕТОЧ ПЕРМСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ: К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА И.В. ТЕРЕЩЕНКО

Г.А. Яковлева

Профессорская клиника, г. Пермь, Россия

A COLOSSUS OF PERM ENDOCRINOLOGY: DEDICATED TO THE 90TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF PROFESSOR I.V. TERESHCHENKO

G.A. Yakovleva

Professorial Clinic, Perm, Russian Federation

Ирина Владимировна Терещенко – доктор медицинских наук, заслуженный профессор Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, член-корреспондент РАЕН, основатель пермской школы эндокринологии. Более 60 лет своей жизни она посвятила медицине, из них 47 лет – Пермскому медицинскому университету. Ирина Владимировна – замечательный человек, врач, ученый, исследователь и талантливый педагог.

Окончив школу с серебряной медалью, поступила на лечебный факультет Нижегородского медицинского института. С этого времени медицина стала ее судьбой. После окончания мединститута Ирина Владимировна работала терапевтом в больницах и поликлиниках г. Горького, а в 1960 г. начала работать в отделении эндокринологии Горьковской областной больницы. В 1968 г. Ирина Владимировна защитила кандидатскую, а в 1987 г. – докторскую диссертацию. Темы обеих работ касались проблемы пубертатного диспитуитаризма. Подробно изучены этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика этого заболевания, а разработанный метод битемпоральной индуктотермии весьма эффективен. В 1970 г. Ирина Владимировна приехала в Пермь и стала работать ассистентом, а с 1974 г. – доцентом кафедры госпитальной терапии Пермского медицинского института. С 1976 по 1988 г. работа-

© Яковлева Г.А., 2023

тел. +7 342 206 07 67

e-mail: profklinika@mail.ru

[Яковлева Г.А. – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог высшей категории].

© Yakovleva G.A., 2023

tel. +7 342 206 07 67

e-mail: profklinika@mail.ru

[Yakovleva G.A. – Candidate of Medical Sciences, endocrinologist of the highest category].

ла на кафедре госпитальной терапии № 2, затем заведовала кафедрой терапии медико-профилактического факультета. Затем Ирина Владимировна работала на кафедре эндокринологии и клинической фармакологии Пермской медицинской академии.

Ирина Владимировна является автором четырех монографий и более 550 статей. Профессор Терещенко является членом-корреспондентом Российской академии естествознания. Все ее научные труды вносят большой вклад в теоретическую и практическую эндокринологию.

Ключевые слова. Эндокринология, наука, исследования, достижения.

Irina Vladimirovna Tereshchenko is a Doctor of Medical Sciences, an Honoured Professor of Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Correspondent Member of the Russian Academy of Natural Science, founder of Perm School of Endocrinology. More than 60 years of her life, she devoted to medicine including 47 of them – to Perm Medical University. Irina Vladimirovna is a remarkable person, doctor, scientist, researcher and a talented teacher, founder of Perm School of Endocrinology.

Having graduated from school with a silver medal, she entered the Medical Faculty of Nizhny Novgorod Medical Institute. Since that time, medicine became her fate. After graduating from medical institute, Irina Vladimirovna worked as a therapist at the hospitals and polyclinics of the city of Gorky and in 1960 began to work in the Unit of Endocrinology of Gorky Regional Hospital. In 1968 Irina Vladimirovna defended her candidate thesis, and in 1987 – doctoral thesis. Both theses concerned the issue of pubertal dispituitarism. The etiology, pathogenesis, clinical picture, treatment and prevention of this disease were studied in details and the developed method of bitemporal inductothermy is very effective. In 1970, Irina Vladimirovna came to Perm and began to work as an Assistant and since 1974 – an Associate Professor at the Department of Hospital Therapy of Perm Medical Institute. From 1976 to 1988, she worked at the Department of Hospital Therapy № 2 and then she headed the Department of Therapy of Medicoprohylactic Faculty. Afterwards, Irina Vladimirovna worked at the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology of Perm Medical Academy.

Irina Vladimirovna is the author of 4 monographs and more than 550 papers. Professor Tereshchenko is a Correspondent Member of the Russian Academy of Natural Science. All her scientific works greatly contribute to theoretical and practical endocrinology.

Kewwords: Endocrinology, science, research, achievements.

Ирина Владимировна Терещенко – доктор медицинских наук, почетный профессор Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, член-корреспондент Российской академии естествознания, основатель Пермской школы эндокринологии. Более 60 лет своей жизни она посвятила медицине, 47 из них – Пермскому медицинскому университету.

Огромная честь и радость писать об Ирине Владимировне Терещенко – удивительном человеке, враче, ученом, неутомимом исследователе и труженице, талантливом педагоге, создательнице Пермской школы эндокринологии.

Наверное, неслучайно соединились в Ирине Владимировне столько даров, ведь ее далекий прапрадед был сельским учителем и

указом царя Александра II получил дворянский титул с правом наследования. Ее отец – Владимир Сергеевич Малицкий – преподавал фармакологию на медицинском факультете Нижегородского университета, хорошо знал восемь иностранных языков, был разносторонне образованным человеком. Отца расстреляли в 1938 г. по доносу за принадлежность к дворянскому роду и реабилитировали лишь в 1956 г., во времена «хрущевской оттепели» за отсутствием состава преступления. Запомнить отца, ушедшего куда-то так надолго, 4-летней девочке тогда было сложно, но на всю жизнь осталось ощущение отцовской любви и заботы. Мама Ирины Владимировны – Августа Ивановна Малицкая, работала врачом-инфекционистом, лечила детей и взрослых. После рас-

стрела мужа, много трудностей и невзгод испытала Августа Ивановна: в ожидании ареста как жена «врага народа» спать ложилась одетой, положив рядом узелок с самым необходимым. В годы войны Августа Ивановна работала в госпитале, лечила раненых, а затем трудилась в Институте вакцин и сывороток под руководством профессора Н.Н. Блохиной. Своих дочерей, старшую Лидию и младшую Ирину, несмотря на трудности, нищету и голод предвоенных и военных лет, с самого раннего детства приучала к красоте, знакомила с классическими музыкальными и литературными произведениями. Так, 5-летнюю Ирочку Августа Ивановна отдала учиться в балетную студию, поскольку у девочки были явное призвание и талант. Но студия находилась далеко от дома, трамваи ходили очень редко, семья голодала, и у ребенка частыми становились голодные обмороки, поэтому занятия балетом пришлось оставить. Из других самых ярких и счастливых воспоминаний детства (и это в послевоенные годы!) у Ирины Владимировны остались посещение театра С. Образцова, концерта А. Вертинского. Сестры Малицкие часто бывали в краеведческом и художественном музеях. В военные годы, когда работа в госпитале требовала много времени и сил, мудрая Августа Ивановна писала своим дочкам письма, чтобы сохранить общение с ними. В 1943 г. 10-летнюю Ирину мама брала с собой в госпиталь «собирать анамнез», что такое «анамнез» ребенку было непонятно, но слово запомнилось. И, как знать, может уже в те роковые – сороковые – формировался будущий врач, получая наглядный опыт действенного сострадания и милосердия, ответственности за людские судьбы, каждодневного самоотверженного труда. Запомнилась мама Ирине Владимировне своей любовью, мудростью, бесконечной добротой и заботой, вечной труженицей.

Окончив среднюю школу с серебряной медалью, имея за плечами победы на многих олимпиадах по математике, Ирина Владимировна мечтала стать радиофизиком, чтобы изучать и осваивать Космос. Но «дочь врага народа» не имела права учиться на радиофизическом факультете. Тогда Ирина Владимировна поступает на лечебный факультет Нижегородского медицинского института. С того времени медицина стала ее судьбой, и о своем выборе она не пожалела ни разу. Получить «красный диплом» помешала лишь одна четверка, полученная на госэкзамене по гигиене. Об этом эпизоде в жизни Ирины Владимировны хочется рассказать отдельно, поскольку в нем очень ярко проявились и обостренное чувство справедливости, и желание все делать как можно лучше для всех, заложенные в ней генетически. На экзаменационный вопрос «Что делать с мукой, в которой оказалось слишком большое количество спорыньи?» выпускница медицинского университета, не сомневаясь, ответила: «Выбросить!». «Сразу видно, дочь врага народа! Выбросить?! Надо разбавить другой хорошей мукой, чтобы концентрация спорыньи была приличной, и реализовать!» – прозвучало в ответ от разгневанного партийного работника, который и настоял на снижении оценки за экзамен.

После окончания медицинского института Ирина Владимировна работала терапевтом в больницах и поликлиниках г. Горького, окончив обучение в ординатуре, в 1960 г. начала работать в отделении эндокринологии Горьковской областной больницы. Шестидесять лет профессор И.В. Терещенко верой и правдой служит эндокринологии! В 1968 г. под руководством профессора В.Г. Вогралика Ирина Владимировна защищает кандидатскую диссертацию, а в 1987 г. под руководством академика М.М. Балаболкина – докторскую. Темы обеих диссертаций посвящены пубертатно-юношескому диспитуитаризму (ПЮД), в них детально изучены и

обоснованы этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика этого заболевания, а предложенные Ириной Владимировной патогенетические схемы лечения и разработанная ею методика битемпоральной индуктотермии при лечении ПЮДа, показав свою эффективность, стали классикой в эндокринологии. В 1970 г. Ирина Владимировна переезжает в г. Пермь, и с 1 сентября этого же года начинается ее преподавательская деятельность в должности ассистента, а с 1974 г. в должности доцента на кафедре госпитальной терапии, которой руководил профессор Ю.И. Кардаков. С 1976 по 1988 г. Ирина Владимировна работала на кафедре госпитальной терапии № 2, а после защиты докторской диссертации по предложению академика Е.А. Вагнера возглавила кафедру терапии медико-профилактического факультета, которой руководила до 1998 г. Затем профессор И.В. Терещенко работала на кафедре терапии и профессиональных болезней, преподавала на кафедре эндокринологии и клинической фармакологии Пермской медакадемии.

Ирина Владимировна была очень счастлива в личной жизни. Супруги Терещенко были очень красивой, на редкость гармоничной парой. Почти сорок лет мужем Ирины Владимировны, ее настоящим другом и единомышленником был Борис Николаевич Терещенко. Чтобы ни происходило, Борис Николаевич умел отвести все неприятности, и горе рядом с ним переставало быть горем. Вкусы, привычки, взгляды, привязанности, мысли – всё было в унисон. Он заменял собой целый мир. Уйдя из жизни, Борис Николаевич оставил о себе светлую память.

...Наверное, у каждого из нас бывают счастливые судьбоносные встречи, которые определяют всю дальнейшую жизнь. Такое счастье выпало пермским эндокринологам и студентам. Бесценные знания и опыт, которыми щедро делится профессор И.В. Терещенко, много раз помогали в трудную мину-

ту. Ирина Владимировна умеет решать самые сложные ребусы, которые преподносят нам больные, но, самое главное, она учит решать эти ребусы и своих учеников. Ирина Владимировна учит нас думать, размышлять, любить своих пациентов, учит стремиться помогать им как можно лучше. И ещё: Ирина Владимировна учит нас не бояться трудностей, а преодолевать их, развивает в своих учениках и студентах познавательный интерес, побуждает к научному творчеству с обязательным практическим применением. Талантливый руководитель, талантливый врач и педагог, Ирина Владимировна вырастила плеяду учеников: среди них два доктора медицинских наук, 20 кандидатов медицинских наук, многие из которых успешно трудятся в нашем медицинском университете и практическом здравоохранении. Фактически за каждой из этих диссертаций стоят идеи, открытия и предвидения самой Ирины Владимировны! Уметь увидеть в том, что видят все, необычное, уметь зажигать сердца устремлением к знаниям – счастливая особенность профессора И.В. Терещенко. Хочется привести высказывание Ф.М. Сарагоса, которое полностью можно отнести к профессору И.В. Терещенко: «Исследовать – значит видеть то, что видят все, но думать иначе, чем другие. Исследовать – значит соизмерять воображение, логику, объективную оценку открытий, но вместе с тем привносить свой талант, нетерпение, неповторимость, жажду новых подходов, новых соотношений».

Ирину Владимировну отличает очень бережное отношение к своим ученикам: она умеет так задать вопрос, так построить общение, что ученику самые сложные вопросы становятся вдруг ясными и понятными, но самое главное – появляется желание творить, рождается крылатая радость открытий! В каждом из своих учеников Ирина Владимировна старалась сохранить его самобытность, раскрыть новые творческие грани,

незаметно подвести ученика к долгожданному ответу на трудный вопрос, увлечь научным поиском истин, так необходимых для практического здравоохранения.

Круг научных интересов профессора Терещенко безграничен: Ирина Владимировна считает: «...Именно то, что плохо изучено, то и следует изучать». И действительно, многие работы Ирины Владимировны посвящены малоизученным аспектам эндокринологии, среди которых, например, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников; субклинические формы нарушений функции щитовидной железы; свойства лептина, грелина, обестина, фактора некроза опухолей; синдром дефицита массы тела и многое, многое другое. А как читает лекции Ирина Владимировна! Даже самый наисложнейший материал она умеет так «разложить по полочкам», что все вдруг становится просто и понятно. Обладая синтетическим мышлением, профессор И.В. Терещенко и врачей и студентов учит мыслить широко, клинически, независимо от их специальности. Активный читатель красной медицинской библиотеки, Ирина Владимировна всегда в курсе всех новостей медицинской науки. Ежегодно участвует в качестве докладчика в научных конференциях, в том числе международных. Не раз приходилось быть свидетелем внимательной и заинтересованной тишины в зале во время выступлений Ирины Владимировны.

Перу Ирины Владимировны принадлежат четыре монографии и более 550 статей. Печатные работы профессора И.В. Терещенко всегда несут истинную науку, отличаются своим особым, удивительным стилем изложения – в нем красота научного языка, лаконичность и глубина мысли. Ирина Владимировна – автор многих изобретений, рационализаторских предложений. Профессор И.В. Терещенко – член-корреспондент Российской академии естествознания. Все науч-

ные труды Ирины Владимировны не только внесли огромный теоретический вклад в эндокринологию, но и стали каждодневной практикой врачей-эндокринологов. Вот один из примеров. Зная особенности физиологии щитовидной железы и процессов, развивающихся при любом дефиците ее гормонов, Ирина Владимировна первая среди эндокринологов мира предложила сублингвальный прием тиреоидных гормонов, что позволяет на меньшей дозе, за более короткий срок, вне зависимости от приема пищи, достигать компенсации, одна из первых стала применять комбинированную терапию тиреоидными гормонами и их очень малые дозы. Казалось бы, как просто и очевидно, а сколько положительных моментов для больных!

Профессор И.В. Терещенко – талантливый организатор, создатель пермской школы эндокринологии, одна из основателей городского эндокринологического общества. Сколько врачей обогатилось бесценными знаниями и практическим опытом благодаря работе городского общества эндокринологов: каждое из его заседаний было посвящено наиболее актуальным проблемам эндокринологии, врачи получали самую новейшую научную информацию о достижениях мировой науки, все заседания проходили в творческой атмосфере, побуждали к размышлениям и дискуссиям, дарили радость открытий, объединяли сердца. А какую клиническую школу проходили врачи, посещая клинические разборы больных, регулярно проводимые профессором И.В. Терещенко на базе городского эндокринологического центра Перми, которым руководила талантливая врач Т.П. Тананина, так много сделавшая для врачей-эндокринологов города и пациентов. Школой являлось все: и высокая культура речи – неспешной, размеренной, и красота языка – когда нет лишних слов, фразы отточены; и то, как вела расспрос Ирина

Владимировна, как тщательно и подробно собирала анамнез, как деликатно и бережно осматривала пациентов, как доходчиво разъясняла им суть заболеваний и как всегда дарила надежду, веру в преодоление недуга! Счастье, что пациенты со сложнейшими проблемами могли попасть к ней на консультацию – сколько стоит за этим спасенных жизней, родившихся детей! Признательностью и любовью всегда благодарят профессора И.В. Терещенко пациенты, врачи, студенты.

В 1997, 1998, 1999, 2001 гг. в Перми усилиями Ирины Владимировны состоялись все-российские научные конференции по актуальным проблемам эндокринологии, каждый день работы которых был наполнен истинной наукой, врачебным творчеством, поиском ответов на еще нерешенные вопросы, устремлением в будущее эндокринологической науки.

Еще одна грань педагогического таланта профессора Терещенко – Ирина Владимировна самостоятельно освоила новую науку – социальную геронтологию, которую более 15 лет успешно преподавала в Пермском государственном университете.

Династия врачебная, династия педагогическая счастливо соединились в Ирине Владимировне и продолжились в сыне, внуках.

Наверное, мало кто знает, что Ирина Владимировна очень любит читать, и хоть выбор книги порой зависит от настроения, не перестаешь удивляться ее эрудиции, ее увлеченностью прекрасным, безудержным желанием всё знать. Она великолепно знает поэзию, стихи многих авторов может прочесть наизусть. Очень любит бывать в театрах, музеях, концертах, она всегда в курсе

всех культурных событий города. Дома у Ирины Владимировны всегда звучит классическая музыка любимой радиостанции «Орфей». Среди главных увлечений – путешествия. В молодости Ирина Владимировна побывала на всех реках Сибири, ходила в походы, а позднее объехала много стран. И каждый год стремится побывать в новом месте, увидеть новую страну. У Ирины Владимировны есть очень важное жизненное правило: строгое отношение к себе каждый день – подведение итогов прошедшего дня, разбор успехов и неудач, постоянное самосовершенствование.

Неутомимая труженица, Ирина Владимировна не знает праздности. Каждый ее день с самого раннего утра и до позднего вечера наполнен активным трудом и творчеством. Своим вдохновенным примером Ирина Владимировна ведет за собой всех, устремленных к Знанию! По праву профессора И.В. Терещенко можно назвать «Светочем пермской эндокринологии».

Дорогая Ирина Владимировна! Пусть свет Вашей любви к знаниям, жизни, к людям – будет неугасимым. Здоровья Вам, радости, новых творческих успехов и побед!

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 01.04.2023

Одобрена: 15.04.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Яковлева, Г.А. Светоч пермской эндокринологии: к 90-летию со дня рождения профессора И.В. Терещенко / Г.А. Яковлева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 152–157. DOI: 10.17816/pmj403152-157

Please cite this article in English as: Yakovleva G.A. A colossus of Perm endocrinology: dedicated to the 90th anniversary of the birth of professor I.V. Tereshchenko. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 152-157. DOI: 10.17816/pmj403152-157

Персоналии

УДК 614.2: 92СЕЛЕЗНЕВА

DOI: 10.17816/pmj403158-162

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ВАЛЕНТИНЫ ТРОФИМОВНЫ СЕЛЕЗНЕВОЙ

Ю.А. Уточкин, Т.М. Одинцова*, О.А. Кутявина, А.А. Ярошенко, Н.Л. Польшгалова

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

DEDICATED TO THE 100th ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF PROFESSOR VALENTINA TROFIMOVNA SELEZNEVA

Yu.A. Utochkin, T.M. Odintsova*, O.A. Kutyavina, A.A. Yaroshenko, N.L. Polygalova

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

Статья посвящена 100-летию со дня рождения Селезневой Валентины Трофимовны – доктора медицинских наук, профессора, преподавателя, организатора здравоохранения, общественного деятеля, историка медицины, заведующей кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения медико-профилактического факультета Пермской государственной медицинской академии. В 1947 г. с отличием она окончила санитарно-гигиенический факультет Молотовского медицинского института, в 1950 г. – аспирантуру. Вся последующая жизнь Валентины Трофимовны была связана с Пермским медицинским институтом. Она огромное внимание уделяла студенческой науке. Ею совместно с коллегами была основана школа «Молодой организатор здравоохранения», в которой каждый год проходили обучение от 20 до 30 учащихся. Валентина Трофимовна была активным общественным деятелем – её четыре раза выбирали депутатом г. Перми в Ленинском районном Совете, также она была председателем постоянной комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению. Под руководством В.Т. Селезневой были изданы книги по истории становления и развития Пермского медицинского университета, «От медицинского факультета до медицинской академии» и «Очерки по истории земской медицины в Пермской губернии». Под ее руководством выполнено девять кандидатских диссертаций, включая диссертации по истории медицины. За свой поистине подвижнический труд В.Т. Селезнева награждена орденом, медалями, почётными грамотами. Кроме того в статье представлено интервью, взятое у непосредственных коллег, студентов и

© Уточкин Ю.А., Одинцова Т.М., Кутявина О.А., Ярошенко А.А., Польшгалова Н.Л., 2023

тел. +7 951 937 10 07

e-mail: tanja-odincova28@rambler.ru

[Уточкин Ю.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1; Одинцова Т.М. (*контактное лицо) – студентка V курса педиатрического факультета; Кутявина О.А. – студентка V курса педиатрического факультета; Ярошенко А.А. – студентка V курса педиатрического факультета; Польшгалова Н.Л. – студентка V курса педиатрического факультета].

© Utochkin Yu.A., Odintsova T.M., Kutyavina O.A., Yaroshenko A.A., Polygalova N.L., 2023

tel. +7 951 937 10 07

e-mail: tanja-odincova28@rambler.ru

[Utochkin Yu.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare № 1; Odintsova T.M. (*contact person) – fifth-year student, Pediatric Faculty; Kutyavina O.A. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Yaroshenko A.A. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Polygalova N.L. – fifth-year student, Pediatric Faculty].

аспирантов Валентины Трофимовны Селезневой, в котором отражены воспоминания о ней, о том, каким человеком и руководителем она была.

Ключевые слова. Пермский медицинский институт, общественный деятель, школа «Молодой организатор здравоохранения», история медицины.

The article is devoted to the 100th anniversary of the birth of Selezneva Valentina Trofimovna – Doctor of Medical Sciences, professor, teacher, public health organizer, public figure, historian of medicine, Head of the Department of Social Hygiene and Organization of Public Healthcare of the Medicopreventive Faculty of Perm State Medical Academy. In 1947, she graduated with honors from the Sanitary-Hygienic Faculty of Molotov Medical Institute, in 1950 – from the postgraduate courses. All her life was connected with Perm Medical Institute. Valentina Trofimovna paid a great attention to students' scientific society. Together with her colleagues, she founded the school "Young Organizer of Healthcare," where from 20 to 30 students were trained every year. Valentina Trofimovna was an active public figure – four times she was elected the deputy of the city of Perm in Leninsky District Council; she was the Chairman of the permanent commission on health care and social security. Valentina Trofimovna was interested in the history of medicine in the region. Books on the history and development of Perm Medical University, "From the Medical Faculty to the Medical Academy" and "Essays on the History of Medicine in Perm Province" were published under the guidance of V.T. Selezneva. Under her supervision, nine Ph.D theses, including those on history of medicine were prepared. V.T. Selezneva was awarded the orders, medals and honorary diplomas for her truly selfless work. The article also presents an interview with colleagues, students and postgraduate students, reflecting the memories of Valentina Trofimovna Selezneva as a person and a teacher.

Keywords. Perm Medical Institute, active public figure, school "Young Organizer of Healthcare", history of medicine.



Рис. Валентина Трофимовна Селезнева

ВВЕДЕНИЕ

12 февраля 2023 г. исполнилось 100 лет со дня рождения Валентины Трофимовны Селезневой – доктора медицинских наук, профессора, преподавателя, организатора здравоохранения, общественного деятеля, историка медицины, заведующей кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения медико-профилактического факультета Пермской государственной медицинской академии (рисунок).

Валентина Трофимовна Селезнева родилась 12 февраля 1923 г. в деревне Городно Бешенковичского региона Витебской области в семье крестьян [1]. Известно, что в 1930-е гг. в СССР политические репрессии (раскулачивание) коснулись и семьи В.Т. Селезневой. Отец был сослан, но связь с родственниками поддерживалась в течение трех лет, по истечении которых письма приходить перестали – он умер. В период с 1929 по 1933 г. семья

проживала в г. Витебске, затем – в г. Боровичи. Мать В.Т. Селезневой работала швеей, а сама Валентина Трофимовна после окончания средней школы поступила на фельдшерское отделение в Боровичский медицинский техникум. В 1935 г. семью постиг новый удар – после продолжительного заболевания туберкулезом скончался младший брат.

В начале Великой Отечественной войны вместе с матерью была эвакуирована в г. Кунгур. Обладая достаточными знаниями санитарного дела, ей была предоставлена возможность работать помощником госсанинспектора города. С 1942 по 1947 г. с отличием прошла обучение на санитарно-гигиеническом факультете в Молотовском медицинском институте (с 1957 г. – Пермский медицинский институт). После окончания института Валентина Трофимовна по рекомендации ученого совета была оставлена в аспирантуре при кафедре организации здравоохранения и под руководством профессора Г.Ф. Ершова выполнила кандидатскую диссертацию на тему «История санитарного дела в Пермской губернии», которую защитила в 1951 г. [1].

Вся последующая жизнь Валентины Трофимовны была связана с Пермским медицинским институтом. В 1950-е гг. трудилась на кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения сначала помощником, а затем доцентом. В 1965 г. получила степень доктора медицинских наук, опубликовав диссертацию на тему «Очерки по развитию медицины и здравоохранения на Среднем Урале (XVIII век – 1945 г.)», с 1966 г. стала профессором. В 1967 г. В.Т. Селезнёва была избрана по конкурсу заведующей кафедрой социальной гигиены Омского медицинского института, одновременно была деканом санитарно-гигиенического факультета [1]. Спустя два с половиной года вернулась в г. Пермь, где до 1976 г. являлась заведующей кафедрой экономики и организации фармдела Пермского государственного

фармацевтического института. С 1976 по 1995 г. заведовала кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения Пермского медицинского института.

Валентина Трофимовна огромное внимание уделяла студенческой науке. Ею совместно с коллегами была основана школа «Молодой организатор здравоохранения», в которой каждый год проходили обучение от 20 до 30 учащихся. Огромный вклад В.Т. Селезнёва внесла в изучение вопросов истории медицины, ею опубликовано более 60 научных работ, включая три монографии: «Очерки по истории здравоохранения на дореволюционном Урале» (1955), «Штаб-лекарь И.В. Протасов» (1962), «Очерки по истории медицины в Пермской губернии» (1997), посвященные 200-летию Пермской губернии [1].

Валентина Трофимовна была активным общественным деятелем – её четыре раза выбирали депутатом города Перми в Ленинском районном Совете, также она была председателем постоянной комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению. Долгое время руководила в научно-методическом совете и секции по пропаганде медико-гигиенических знаний Пермской областной организации общества «Знание», была членом пленума обкома профсоюза медработников и возглавляла комиссию по работе среди женщин, член КПСС с 1967 г., много лет была членом парткома института. Являлась членом Всесоюзного научного общества историков медицины [1]. Под руководством В.Т. Селезневой были изданы книги по истории становления и развития Пермского медицинского университета – «От медицинского факультета до медицинской академии» и «Очерки по истории земской медицины в Пермской губернии». Под ее руководством выполнено девять кандидатских диссертаций, включая диссертации по истории медицины, одна из которых (О.А. Мальцевой) по истории здравоохране-

ния в Коми-Пермяцком автономном округе, издана монография с таким же названием в 1997 г., редактором которой была профессор В.Т. Селезнева [2]. Кроме того, она приняла участие в создании музея истории ПГМА, истории медицины в Екатеринбурге и Красноуфимске и музея истории Пермской областной клинической больницы. Именно поэтому архив являлся «вторым местом работы» Валентины Трофимовны.

Валентину Трофимовну интересовали вопросы здорового образа жизни, она вела его активную пропаганду. Также ею было опубликовано множество статей о планировании семьи. Как историк, она не могла не коснуться биографий выдающихся людей, таких как М.И. Мизеров, И.К. Курдов, П.Н. Серебренников, Е.П. Серебренникова, П.В. Рудановский, Н.А. Русских, М.И. Карамышев, И.И. Моллесон. За свой поистине подвижнический труд В.Т. Селезнева награждена орденом «Знак Почета», медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне» и «40 лет Победы в Великой Отечественной войне», медалью им. Н.И. Пирогова, значком «Отличнику здравоохранения», «Активисту Общества Красного Креста», отмечена благодарностью министра здравоохранения СССР, почётными грамотами Ленинского райкома КПСС, Всесоюзного общества «Знание» и др. [3].

В 1997 г. Валентина Трофимовна Селезнева вышла на пенсию. Умерла 30 марта 1998 г., похоронена на Северном кладбище, сектор 30 [1]. Светлая память о ней навсегда останется в сердцах коллег, благодарных учеников и всех, кто знал ее.

Доценты кафедры общественного здоровья и здравоохранения, работающие под руководством В.Т. Селезневой, Г.Ю. Окунева и Т.Н. Говязина, которая была последней аспиранткой Валентины Трофимовны, отметили: «Она была ведущим специалистом по истории медицины Урала. Все свои работы

начинала с изучения исторического аспекта. Своим ученикам прививала безграничную любовь к Родине и отечественной медицине. Коллеги ценили в ней доброжелательность в общении с окружающими, интеллигентность и справедливость. Была строга, в первую очередь, к самой себе, очень пунктуальна, выполняла свою работу от начала и до конца, не жалея времени и сил. Имела активную жизненную позицию и проявляла энтузиазм во всей своей деятельности. Всегда элегантно выглядела и знала себе цену. Вместе с коллективом активно принимала участие во всех праздниках, пела и танцевала. На собственном примере вела пропаганду здорового образа жизни: бегала по утрам, обливалась холодной водой, много времени проводила на свежем воздухе. Летом собирала грибы, ягоды, лекарственные растения, увлекалась рыбалкой. Купалась в речке до сентября. Зимой каталась на лыжах. Была хорошей хозяйкой и занималась рукоделием».

Ю.А. Уточкин, бывший студент В.Т. Селезневой, вспоминая ее, отметил: «Я запомнил Валентину Трофимовну как (не побоюсь этого слова) пламенного оратора и лектора. Она читала нам лекции по истории медицины на первом курсе. Во время моего студенчества история медицины преподавалась именно на кафедре социальной медицины (впоследствии – общественного здоровья), так как Валентина Трофимовна была ведущим ученым-историком медицины не только Урала, но и всего Советского Союза. Занимались мы учебникам, автором которых также была профессор В.Т. Селезнева. Всегда в строгом деловом костюме, но с очень интересными вязаными белыми кружевными воротничками, она входила в лекционный зал, и аудитория моментально затихала. Студенты уважали и даже немного побаивались, а затем начинался увлекательный рассказ о древних греках или Авиценне Ибн Сине, о Моллесоне или Семашко».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шевчук В.В. Гордость Пермской медицинской школы: биографический справочник-некрополь: в 4 т. Пермь: Гармония 2018; 157.

2. Березинская З.П., Лебедева Т.М., Подлужная М.Я. и др. Кафедре «Общественное здоровье и здравоохранение» – 80 лет. Пермский медицинский журнал 2004; 1: 158–160.

3. Министерство здравоохранения Пермского края ГКУЗ ПК «МИАЦ»: сайт. Пермская краевая медицинская библиотека. Пермь: ГКУЗ ПК «МИАЦ» 2023, available at: http://pkmbic.com/?page_id=10826.

REFERENCES

1. Shevchuk V.V. Gordost' Permskoj medicinskoj shkoly: biograficheskij spravochnik-nekropol': v 4-h tomah. Perm: Garmoniya 2018; 157.

2. Berezinskaya Z.P., Lebedeva T.M., Podluzhnaya M.Ya. i dr. Kafedre «Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie» – 80 let. Permskij medicinskij zhurnal 2004; 1: 158–160.

3. Ministerstvo zdavoohraneniya Permskogo kraja GКУЗ ПК «МИАЦ»: sajt. Permskaya kraevaya medicinskaya biblioteka. Perm': GКУЗ ПК «МИАЦ», 2023, available at: http://pkmbic.com/?page_id=10826.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 21.02.2023

Одобрена: 15.03.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: К 100-летию со дня рождения профессора Валентины Трофимовны Селезневой / Ю.А. Уточкин, Т.М. Одинцова, О.А. Кутявина, А.А. Ярошенко, Н.Л. Польшгалова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 158–162. DOI: 10.17816/pmj403158-162

Please cite this article in English as: Yu.A. Utochkin, Odintsova T.M., Kutyavina O.A., Yaroshenko A.A., Polygalova N.L. Dedicated to the 100th anniversary of the birth of professor Valentina Trofimovna Selezneva. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 158–162. DOI: 10.17816/pmj403158-162

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ Е.В. РЫБОЛОВЛЕВА (1937–2023)

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

IN MEMORY OF E.V. RYBOLOVLEV (1937–2023)

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



7 июня 2023 г. на 85-м году жизни после продолжительной тяжелой болезни скончался известный российский курортолог и физиотерапевт, почетный профессор ПГМУ им академика Е.А. Вагнера, доктор медицинских наук Рыболовлев Евгений Владимирович.

Родился он 8 сентября 1937 г. в городе Александрове Владимирской области в семье выходцев из сельских районов Кировской области и пограничных с ней регионов Удмуртии. Сразу после рождения сына семья переехала в г. Чусовой Пермской области, где и прошло детство Е.В. Рыболовлева. Здесь он поступил в начальную школу, получил

первые знания и трудовые навыки. В 1949 г. семья Рыболовлевых переехала в г. Пермь, где Евгений Владимирович окончил в 1955 г. школу с золотой медалью, после чего с 1955 до 1957 г. учился в Уральском политехническом институте. В 1957 г. ушёл из него по собственному желанию и в том же году поступил в Пермский государственный медицинский институт (ПГМИ). Во время обучения в институте Евгений Владимирович рано проявил способности к научной работе, активно занимался в СНО на кафедрах нормальной анатомии, физиологии, биохимии и внутренних болезней. Неоднократно выступал с докладами на студенческих научных конференциях, опубликовал пять печатных работ. Будучи студентом, активно занимался общественной работой: был членом курсового бюро ВЛКСМ, членом студенческого профкома института. В 1963 г. Е.В. Рыболовлев с отличием окончил ПГМИ и был зачислен в клиническую ординатуру при кафедре факультетской терапии. В ординатуре проявил себя вдумчивым врачом, внимательным к больным, в работе использовал современные методы диагностики и лечения, овладел многими сложными лабораторными и инструментальными методиками исследования больных, вёл занятия со студентами, проявил при этом высокие педагогические способности.

Во время прохождения ординатуры Е.В. Рыболовлев под руководством профессора Н.Г. Хорошавина активно занимался научной работой в клинике и на курорте «Усть-Качка», сдал на «отлично» все кандидатские экзамены, в 1965 г. был зачислен в аспирантуру при кафедре факультетской терапии и приступил к выполнению кандидатской диссертации «Лечение дистрофических полиартритов бромйодными ваннами различных минерализаций на курорте «Усть-Качка», которую с успехом защитил 25 октября 1969 г. В результате этой научно-исследовательской деятельности впервые в курортной практике были разработаны методики лечения больных остеоартрозами хлоридно-натриевыми бромйодными – ваннами высоких минерализаций, определены механизмы действия, показания и противопоказания к их применению.

После защиты кандидатской диссертации Евгений Владимирович был зачислен ассистентом кафедры факультетской терапии, а затем госпитальной терапии, откуда в 1971 г. перешёл на должность ассистента вновь образованной кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. Будучи ассистентом, Евгений Владимирович продолжал совершенствовать свои педагогические и организационные способности, вёл занятия со студентами выпускных курсов, руководил СНО при кафедре, был координатором научной работы на кафедре, консультировал больных в лечебных учреждениях г. Перми и на курорте «Усть-Качка», а также в подшефном Коми-Пермяцком округе. Прошёл усовершенствование в Ленинградском медицинском институте, в 1970 г. окончил университет повышения педагогических знаний при Пермском политехническом институте (ППИ). В сентябре 1973 г. стал доцентом кафедры и приступил к работе над докторской диссертацией. В тот период увлёкся проблемами

магнитобиологии и магнитотерапии, впервые в мировой практике разработал аппарат и технологии пунктурной магнитотерапии, выступал с докладами на международных, всесоюзных, российских и региональных научных форумах, неоднократно публиковал научные статьи по проблемам курортологии, магнитобиологии и магнитотерапии. Другим направлением научной работы Е.В. Рыболовлева были проблемы онкологии. Под его руководством на базе ППИ была создана лаборатория экспериментальной онкологии, где проводились эксперименты на животных по разработке новых средств лечения. Научную работу Е.В. Рыболовлев сочетал с активной общественной работой. С 1978 г. он – бессменный председатель областного общества физиотерапевтов и курортологов, член курортного совета при облсофпрофе и на курорте «Усть-Качка», член правления ВОИР, член бюро общества знаний института.

В 1981 г. был избран заведующим вновь образованной кафедрой терапии ФУВ ПГМИ. Под его руководством была создана учебно-методическая, научная и лечебная база кафедры. В 1989 г. Е.В. Рыболовлев был переведён на должность заведующего кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, где вновь проявились его организаторские и педагогические способности. За короткое время была создана база для работы этой кафедры, организован учебный, учебно-методический и лечебный процесс. В этот же период Евгений Владимирович был назначен общевузовским руководителем интернатуры, членом координационного совета проблемной научной комиссии по терапии. В 1990 г. он успешно защитил докторскую диссертацию по теме «Магнитопунктура переменным магнитным полем в лечении и реабилитации больных гипертонической болезнью, возможности ее сочетанного применения с бромйодной

бальнеотерапией и при других заболеваниях», а в 1993 г. ему присвоено звание профессора.

В 1997 г. Евгений Владимирович был избран заведующим объединённой кафедрой внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультета. В 1994 г. он организовал центр магнитотерапии при ПГМА, которым руководил в течение нескольких лет. С 1998 г. Е.В. Рыболовлев – заместитель директора межрегионального центра курортологии и физиотерапии при ПГМА, член научно-курортного совета курорта «Ключи» Пермского края.

Евгений Владимирович многие годы был членом учёного совета академии и педиатрического факультета, заместителем председателя специализированного кардиологического совета по защите диссертаций,

он действительный член РАЕН, автор 140 научных публикаций, соавтор четырех монографий и двух пособий для врачей, автор и соавтор четырех изобретений, а также подготовил одного доктора и восемь кандидатов медицинских наук.

За многолетнюю плодотворную педагогическую, лечебную, научную деятельность Е.В. Рыболовлев был награждён знаками «Отличник здравоохранения» и «Изобретатель СССР», а также почетной грамотой МЗ РФ.

Память о Евгении Владимировиче на многие годы сохранится среди его коллег и учеников.

***Коллектив Пермского государственного
медицинского университета
имени Е.А. Вагнера***

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2023. Т. XL. № 3

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 26.06.2023. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 17,1. Тираж 200 экз. Заказ № 129/2023.
Свободная цена.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.