

к **100** -летию
Пермского
медицинского
журнала
юбилейный выпуск



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

5' 2023
ТОМ 40

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 40

5'2023

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 РАН 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

Scopus, EBSCO, РИНЦ, BAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Отв. секретарь – И.А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

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

Заместитель главного редактора –

Н.Б. Асташина, профессор

Ответственный секретарь –

И.А. Булатова, профессор

Г.П. Вдовина, профессор

Н.В. Исаева, профессор

М.М. Падруль, профессор

А.В. Туев, профессор

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН

В.А. Черкасов, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)

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

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

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

А. Бьянки, профессор (Неаполь, Италия)

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

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

К. Вокль, профессор (Бонн, Германия)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э.С. Горовиц, профессор (Пермь)

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

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

С.А. Дворянский, профессор (Киров)

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

С.Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н.В. Зайцева, академик РАМН (Пермь)

Ф. Ионна, профессор (Неаполь, Италия)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор (Ставрополь)

Ж.Д. Кобалава, профессор (Москва)

Н.А. Козиолова, профессор (Пермь)

В.К. Леонтьев, академик РАМН (Москва)

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

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю.Л. Мизерницкий, профессор (Москва)

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

А.А. Олина, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)

Н.А. Пулина, профессор (Пермь)

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

Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)

Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л.М. Фатхутдинова, профессор (Казань)

И.В. Фельдблюм, профессор (Пермь)

Е.Г. Фурман, член-корреспондент РАН (Пермь)

О.В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)

Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)

Д. Шнайдер, профессор (Дортмунд, Германия)

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 40

5'2023

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 following databases: Scopus, 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)

**К 100-летию Пермского медицинского журнала:
юбилейный выпуск**

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.М. Падруль, Е.В. Турова, Н.В. Статных, В.П. Черемискин
ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН ПРИ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ
И ОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ
РАССТРОЙСТВАМИ БЕРЕМЕННОСТИ

И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Н. Цымбал
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

*З.А. Афанасьева, С.М. Василевская, Н.Б. Дружкова,
В.А. Чернышев, В.В. Савельев, Ф.Т. Хамзина,
Ф.К. Музафарова, Р.Р. Газизов, А.Г. Сабиров*
ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ: ОПЕРИРОВАТЬ НЕЛЬЗЯ НАБЛЮДАТЬ.
ГДЕ ПОСТАВИТЬ ЗАПЯТУЮ?

А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко
ОЦЕНКА КОМПРЕССИОННОГО СИНДРОМА
ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ОБЪЕМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.М. Репин, И.В. Фельдблюм, М.Ю. Девятков
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
COVID-19 МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
И СОВОКУПНОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ПЕРМИ

О.П. Ковтун, О.В. Корякина, В.В. Базарный, А.В. Резайкин
ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ХЕМОКИНОВ
В РАЗВИТИИ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ
У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Н.Р. Бедлинская, А.Е. Маслянинова,
В.Ш. Сангаджиева, Р.М. Шукатаева*
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА
ПРИ ЛИХОРАДКАХ РИККЕТСИОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева, Д.Р. Исламова
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО
ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

*Г.И. Розгозников, О.А. Шулятникова,
О.С. Гилева, А.Г. Розгозников, В.Н. Никитин*
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЕРАМИЧЕСКИХ
НАНОСТРУКТУР, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ДЛЯ АРМИРОВАНИЯ
ПОЛИМЕРНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

ORIGINAL STUDIES

5 *M.M. Padrul, E.V. Turova, N.V. Statnykh, V.P. Cberemiskin*
ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION
IN PREGNANT WOMEN WITH NORMAL PREGNANCY
AND PREGNANCY COMPLICATED BY HYPERTENSIVE
DISORDERS

11 *I.A. Bulatova, T.P. Shevlyukova, I.N. Tsybmal*
GENDER CHARACTERISTICS OF
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COURSE

21 *Z.A. Afanasyeva, S.M. Vasilevskaya, N.B. Druzhkova,
V.A. Chernyshev, V.V. Saveliev, F.T. Khamzina,
F.K. Muzafarova, R.R. Gazizov, A.G. Sabirov*
PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA: IMPOSSIBLE
TO OPERATE OBSERVE – WHERE TO PUT A COMMA?

30 *A.S. Zhirnova, O.M. Abramzon, S.N. Lyashchenko*
ASSESSMENT OF COMPRESSION SYNDROME
WITH INCREASE IN THYROID GLAND VOLUME

38 *T.M. Repin, I.V. Feldblyum, M.Yu. Devyatkov*
COMPARATIVE ASSESSMENT OF COVID-19 INCIDENCE
AMONG HEALTHCARE WORKERS AND GENERAL
POPULATION IN THE CITY OF PERM

49 *O.P. Kovtun, O.V. Koryakina, V.V. Bazarnyi, A.V. Rezaikin*
SIGNIFICANCE OF INTERLEUKINS AND CHEMOKINES
IN DEVELOPMENT OF VINCRISTINE POLYNEUROPATHY
IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

LITERATURE REVIEW

61 *N.R. Bedlinskaya, A.E. Maslyaninova,
V.Sh. Sangadzhieva, R.M. Shukataeva*
MODERN ASPECTS OF HEMOSTASIS STATE FOR FEVERS
OF RICKETTSIOSIS ETIOLOGY

73 *T.A. Kiseleva, F.V. Valeeva, D.R. Islamova*
PERSONALIZED THERAPY OF TYPE 2 DIABETES
MELLITUS

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

80 *G.I. Rogozhnikov, O.A. Shuliatnikova,
O.S. Gileva, A.G. Rogozhnikov, V.N. Nikitin*
FUNCTIONAL CAPABILITIES OF CERAMIC
NANOSTRUCTURES USED FOR REINFORCEMENT
OF POLYMER STRUCTURAL MATERIALS FOR DENTAL
PURPOSES

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- А.А. Антонова, Е.И. Солова, Э.А. Тимаева,
Н.Ю. Манджиева, А.Т. Биймурзаева*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ ЗА ВРЕМЯ ПРЕБЫВАНИЯ В ЛЕТНЕМ
ОЗДОРОВИТЕЛЬНОМ ЦЕНТРЕ
- А.Д. Кашиникова, А.В. Полянина,
Н.Н. Зайцева, Т.Н. Быстрова*
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ГЕПАТИТА С В НИЖЕГОРОДСКОМ РЕГИОНЕ
НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ПРОГРАММЫ ПО БОРЬБЕ
С ИНФЕКЦИЕЙ (2016–2021 ГГ.)
- О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.М. Сресели*
ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
ПОМОЩИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ COVID-19
- Н.Н. Малютина, Н.В. Исаева, В.Г. Костарев,
Р.Б. Еремеев, С.В. Парамонова*
ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНЫ
ТРУДА В ПЕРМСКОМ КРАЕ: ВЫЗОВЫ И РЕАЛИИ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.В. Николенко, Е.В. Белкина, Н.Н. Воробьева,
В.Ю. Тетерин, М.В. Якушева, А.П. Неболсина*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭХИНОКОККОЗА
ГИДАТИДОЗНОГО В ПЕРМСКОМ КРАЕ
- А.С. Куракина, О.С. Левакова, Е.С. Шитова*
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКОЙ
ПОЛИМИАЛГИИ
- Л.П. Котельникова, А.В. Верещагин, М.В. Садиллов*
ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА
С ПРИМЕНЕНИЕМ OXIRIS-ТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО
С РАЗЛИТЫМ КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ И ТЯЖЕЛЫМ
КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ
- Б.Т. Маликова, А.Т. Тучалова,
Э.М. Солтаханов, И.Б. Кострова*
СЕМЕЙНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН
- Д.П. Яшина, З.А. Афанасьева, Ф.М. Мазитова,
А.Г. Сабиров, А.Е. Жаворонков*
КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ»
АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА. СЛОЖНОСТИ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ПРИМЕРЕ
СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ
- Д.Ю. Гранкин, С.И. Голяна, Н.В. Авдейчик,
А.В. Сафонов, А.И. Аракелян*
СОЗДАНИЕ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ С ПЛЕЧЕ-
ЛУЧЕВЫМ СИНОСТОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- М.А. Ранцев, М.И. Прудков, О.Н. Чупахин*
ОСТРЫЙ ПОСТМАНИПУЛЯЦИОННЫЙ ПАНКРЕАТИТ
ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БОЛЬШОМ ДУОДЕНАЛЬНОМ
СОСОЧКЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

- 90** *A.A. Antonova, E.I. Somova, E.A. Timaeva,
N.Yu. Mandzbieva, A.T. Bitymurzaeva*
EFFICIENCY OF IMPROVING HEALTH OF CHILDREN
AND ADOLESCENTS WHILE STAYING IN SUMMER
RECREATION CENTER
- 100** *A.D. Kasbnikova, A.V. Polyamina,
N.N. Zaitseva, T.N. Bystrova*
EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATITIS C
INFECTION IN NIZHNY NOVGOROD AT THE FIRST
STAGE OF INFECTION CONTROL PROGRAM
(2016–2021)
- 110** *O.B. Kalinkina, Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov, G.M. Sreseli*
FEATURES OF PROVIDING SPECIALIZED CARE
TO GYNECOLOGICAL PATIENTS UNDER CONDITIONS
OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19
PANDEMIC
- 115** *N.N. Malyutina, N.V. Isaeva, V.G. Kostarev,
R.B. Eremeev, S.V. Paramonova*
PRIORITY DIRECTIONS OF OCCUPATIONAL MEDICINE
DEVELOPMENT IN PERM KRAI: CHALLENGES AND REALITIES

CLINICAL CASE

- 121** *V.V. Nikolenko, E.V. Belkina, N.N. Vorobyova,
V.Yu. Teterin, M.V. Yakusheva, A.P. Nebolsina*
A CLINICAL CASE OF HYDATID ECHINOCOCCOSIS IN
PERM KRAI
- 128** *A.S. Kurakina, O.S. Levakova, E.S. Shitova*
A CASE REPORT OF RHEUMATIC POLYMYALGIA
- 133** *L.P. Kotelnikova, A.V. Vereshchagin, M.V. Sadilov*
EFFECTIVE TREATMENT OF SEPTIC SHOCK USING
OXIRIS-THERAPY IN A PATIENT WITH DIFFUSE FECAL
PERITONITIS AND SEVERE COMORBID BACKGROUND
- 142** *B.T. Malikova, A.T. Tuchalova,
E.M. Soltakhanov, I.B. Kostrova*
FAMILY CLINICAL CASE OF THYROID CANCER
IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN
- 147** *D.P. Yashina, Z.A. Afanasyeva, F.M. Mazitova,
A.G. Sabirov, A.E. Zhavoronkov*
CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL “MASKS”
OF ADRENOCORTICAL CANCER. DIFFICULTIES
OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS BY THE EXAMPLE
OF OWN CLINICAL OBSERVATIONS
- 158** *D.Yu. Grankin, S.I. Golyana, N.V. Avdeichik,
A.V. Safonov, A.I. Arakelyan*
CREATION OF ELBOW JOINT IN CHILDREN
WITH HUMERORADIAL SYNOSTOSIS. A CLINICAL CASE

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 167** *M.A. Rantsev, M.I. Prudkov, O.N. Chupakhin*
ACUTE POST-MANIPULATION PANCREATITIS AFTER
INTERVENTIONS ON THE MAJOR DUODENAL PAPILLA
(EXPERIMENTAL STUDY)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3-06

DOI: 10.17816/pmj4055-10

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ БЕРЕМЕННОСТИ

М.М. Падруль, Е.В. Турова, Н.В. Статных*, В.П. Черемискин

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнер,
Российская Федерация*

ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH NORMAL PREGNANCY AND PREGNANCY COMPLICATED BY HYPERTENSIVE DISORDERS

M.M. Padrul, E.V. Turova, N.V. Statnykh*, V.P. Cheremiskin

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

Цель. Оценка функции сосудистого эндотелия в первом триместре беременности с помощью метода кожной термометрии в аспекте развития гипертензивных осложнений. Развитие гипертензивных расстройств при беременности ассоциировано с нарушением функции эндотелия. Оценка состояния функции эндотелия в ранние сроки беременности является важным в прогнозировании развития осложнений беременности.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин в первом триместре беременности. На основании исходов гестации они были разделены на две группы: 1-ю группу составили 80 пациенток без осложнений беременности, во 2-ю группу вошли 20 женщин, беременность которых осложнилась гипертен-

© Падруль М.М., Турова Е.В., Статных Н.В., Черемискин В.П., 2023

тел. +7 342 239 30 48

e-mail: nasarasha@yandex.ru

[Падруль М.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1; Турова Е.В. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1; Статных Н.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1; Черемискин В.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1].

© Padrul M.M., Turova E.V., Statnykh N.V., Cheremiskin V.P., 2023

tel. +7 342 239 30 48

e-mail: nasarasha@yandex.ru

[Padrul M.M. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1; Turova E.V. – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology № 1; Statnykh N.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1; Cheremiskin V.P. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1].

живными расстройствами во второй половине. Проводилась оценка клинико-анамнестических факторов риска, измерение уровня артериального давления, пульсационного индекса в маточных артериях, уровня плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью; функция эндотелия оценивалась с помощью метода кожной термометрии высокого разрешения.

Результаты. Анализ полученных данных показал статистически значимые различия в исходном уровне индекса массы тела, уровне систолического и диастолического артериального давления, значения пульсационного индекса в маточных артериях в сравниваемых группах. Изменение показателей в первом триместре беременности в сторону увеличения наблюдалось у пациенток из группы с гипертензивными осложнениями. Результаты измерений колебаний кровотока в микроциркуляторном русле не показали достоверных различий в сравниваемых группах.

Выводы. Полученные результаты измерения амплитуд колебаний кровотока в микроциркуляторном русле свидетельствуют об отсутствии исходной дисфункции эндотелия в материнском организме. В свою очередь, увеличение массы тела, исходного уровня систолического и диастолического артериального давления, пульсационного индекса в маточных артериях играют важную роль в прогнозировании развития гипертензивных осложнений беременности.

Ключевые слова. Беременность, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, гипертензивные расстройства при беременности.

Objective. To assess the vascular endothelial function in the first trimester of pregnancy using the method of skin thermometry in the aspect of the development of hypertensive complications.

Materials and methods. One hundred women in the first trimester of pregnancy were examined. Based on the gestation outcomes they were divided into two groups: group 1 consisted of 80 patients without pregnancy complications, group 2 included 20 women whose pregnancy was complicated by hypertensive disorders. Clinical and anamnestic risk factors were evaluated; blood pressure level, uterine artery pulsation index, pregnancy-associated plasma protein A were measured; endothelial function was assessed using high-resolution skin thermometry.

Results. Analysis of the obtained data showed significant differences in the body mass index, systolic and diastolic blood pressure levels and values of pulsation index in the uterine arteries. An increase in the indicators during the first trimester of pregnancy was observed in patients from the group with hypertensive disorders. The results of measurements of blood flow fluctuations in the microcirculatory system showed no significant differences in the compared groups.

Conclusions. The obtained results of measuring the amplitudes of blood flow fluctuations in the microcirculatory system indicate the absence of initial endothelial dysfunction in the maternal body. However, an increase in the body weight, initial level of systolic and diastolic blood pressure, uterine artery pulsation index have an important role in predicting the development of hypertensive disorders in pregnancy.

Keywords. Pregnancy, preeclampsia, endothelial dysfunction, hypertensive disorders in pregnancy.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются в 5–10 % случаев и являются одной из главных причин материнской смертности, а в 20–25 % – причиной перинатальной смертности. Особое место при этом занимает преэклампсия (ПЭ), частота возникновения которой во время беременности составляет 2–8 % [1; 2].

Одним из важных звеньев патогенеза гипертензивных расстройств является дисфунк-

ция эндотелия [3]. В условиях артериальной гипертензии (АГ) у беременных снижаются эластические свойства сосудов в результате ремоделирования их стенки [4]. В свою очередь, повышение жесткости стенки сосудов приводит к увеличению скорости распространения пульсовой волны, тем самым увеличивая гемодинамическую нагрузку на сосудистые элементы микроциркуляторного русла, которые обеспечивают адекватную перфузию и обменные процессы в различных тканях и органах [5]. Поэтому оценка состояния сосуди-

стого эндотелия является важной в прогнозировании осложнения гестации.

Цель исследования – изучить состояние функции эндотелия в первом триместре беременности с помощью метода кожной термометрии и оценить его роль в прогнозировании гипертензивных осложнений беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения охраны здоровья семьи и репродукции клинко-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. В нем приняли участие 100 женщин в первом триместре беременности в возрасте от 16 до 45 лет.

Проведен проспективный анализ течения беременности, в результате которого пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 80 женщин с нормально протекавшей и завершившейся без осложнений беременностью. Во 2-й группе было 20 пациенток, беременность которых осложнилась гипертензивными расстройствами во второй половине. Группу с гипертензивными расстройствами составили: 11 пациенток с умеренной гестационной АГ, 5 – с тяжелой АГ, 2 – с умеренной ПЭ, 2 – с тяжелой ПЭ.

Критериями исключения явились: многоплодная беременность, сахарный диабет, хроническая АГ, наличие предраковых или злокачественных новообразований, отказ пациентки от проведения исследования.

Проводилось стандартное обследование и оценка клинко-анамнестических факторов риска гипертензивных расстройств во время беременности согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2021 г. «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», измерение

уровня артериального давления, пульсационного индекса в маточных артериях, исследование уровня PAPP-A в сыворотке материнской крови (плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью). Исследование колебаний кровотока в микроциркуляторном русле проводилось на аппарате Microtest LTN-100WF (ПУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175) [6]. Действие данного прибора основано на регистрации низкоамплитудных колебаний кожной температуры, вызванных изменением тонуса микрососудов кожи. Пациенты подключались к аппарату путем фиксации датчика на ладонной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой кисти в одинаковых температурных условиях. Протокол измерения ответа системы кожной микроциркуляции на локальный нагрев состоял из двух фаз. Во время первых 3–5 мин кожа разогревается до 42 °С, далее разогрев длится 10 мин (короткий тест). Все это время непрерывно с частотой опроса 1 Гц происходит регистрация кожной температуры. Обработка полученного материала проводилась с помощью специальной компьютерной программы с применением математического метода вейвлет-анализа и получением вейвлет-спектрограмм. Полученные значения обозначались как A_{hm} , A_{hn} , A_{he} -амплитуды колебаний кожной температуры в фазу нагревания в миогенном, нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот соответственно.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$), границ 95%-ного доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верх-

него квартилей ($Q_1 - Q_3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных 1-й группы составил $29,7 \pm 5,7$ года, 2-й – $30,9 \pm 6,4$. Первобеременных в 1-й группе было – 16 (20 %), во 2-й – 8 (40 %). Первородящих в 1-й группе – 16 (20 %), во 2-й – 10 (50 %). Указание в анамнезе на наличие гипертензивных расстройств во время предыдущей беременности было у одной женщины 1-й группы (1,2 %) и не встретилось среди пациенток 2-й группы. Указаний на гипертензивные расстройства при беременности у близких родственников не имелось среди пациенток обеих групп.

Проведен анализ данных репродуктивного возраста, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, индекса массы тела (ИМТ), уровня систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях, уровня РАРР-А в сыворотке материнской крови, амплитуды колебаний кожной температуры в миогенном, нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот на момент исследования (I триместр). Срок беременности корректировался в ходе ультразвукового исследования на основании данных фетометрии; средний гестационный срок на момент проведения исследования в 1-й группе составил $12,6 \pm 0,7$ недели, во 2-й – $12,4 \pm 0,6$.

Исследование показателей репродуктивного возраста пациенток в сравниваемых

группах не выявило достоверных различий ($p > 0,1$). Беременность в возрасте старше 40 лет одинаково часто встречалась в обеих группах.

Анализ таких клинико-анамнестических факторов риска, как: первая беременность, наличие преэклампсии в анамнезе, интервал между беременностями более 10 лет, беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, заболевания почек в анамнезе, не выявил статистически значимых различий между группами. Уровень РАРР-А в сравниваемых группах не различался.

Анализ полученных данных в сравниваемых группах показал статистически значимые различия в исходном уровне ИМТ, уровне САД и ДАД, ПИ в маточных артериях ($p < 0,05$). ПИ в маточных артериях оценивался кратно медианам (МоМ).

Увеличение индекса массы тела, уровня исходного САД и ДАД, изменение пульсационного индекса в маточных артериях в сторону повышения у женщин 2-й группы в I триместре беременности являются значимыми факторами риска развития гипертензивных расстройств второй половины беременности (табл. 1–4). Эти факты неоднократно подтверждались данными научных исследований [7–9].

Таблица 1

Анализ ИМТ в I триместре

Группа	ИМТ, кг/м ²			<i>p</i>
	<i>Me</i>	$Q_1 - Q_3$	<i>n</i>	
1-я	23,1	20,0–25,8	80	0,002
2-я	27,1	23,7–31,4	20	

Таблица 2

Анализ показателя САД в зависимости от исходов беременности

Группа	САД, мм рт. ст			<i>p</i>
	<i>Me</i>	$Q_1 - Q_3$	<i>n</i>	
1-я	117	109–120	80	< 0,001
2-я	128	120–132	20	

Таблица 3

Анализ показателя ДАД в зависимости от исходов беременности

Группа	ДАД, мм рт. ст			<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95 % ДИ	<i>n</i>	
1-я	71 ± 8	70–73	80	0,001
2-я	78 ± 10	74–83	20	

Таблица 4

Анализ ПИ в маточных артериях в зависимости от исходов беременности

Группа	ПИ в маточных артериях (МоМ)			<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	<i>n</i>	
1-я	0,98	0,81–1,12	80	0,025
2-я	1,10	0,94–1,31	20	

Таблица 5

Показатели измерений амплитуд колебаний кровотока в микроциркуляторном русле в I триместре беременности

Амплитуда	Показатель	1-я группа, <i>n</i> = 80	2-я группа, <i>n</i> = 20	<i>p</i>
Ahm	<i>Me</i>	6,0	5,6	0,245
	<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	3,5–13,8	3,9–7,2	
Ahn	<i>Me</i>	12,6	10,3	0,105
	<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	7,3–24,9	7,7–13,1	
Ahe	<i>Me</i>	21,5	19,5	0,193
	<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	16,4–35,0	17,6–24,7	

Результаты измерений колебаний кровотока в микроциркуляторном русле в I триместре в миогенном, нейрогенном и эндотелиальных диапазонах у беременных 1-й и 2-й групп не показали достоверных различий: *Me* Ahm – 6,0 против 5,6, *p* = 0,245; *Me* Ahn – 12,6 против 10,3, *p* = 0,105; *Me* Ahe – 21,5 против 19,5, *p* = 0,193 (табл. 5).

Выводы

1. Полученные результаты измерения амплитуд колебаний кровотока в микроциркуляторном русле в I триместре беременности с помощью метода термометрии высоко-

го разрешения свидетельствуют об отсутствии в материнском организме исходной дисфункции эндотелия, которая может сопровождать различную экстрагенитальную патологию, являющуюся критерием исключения в дизайне нашего исследования. Поэтому в качестве предиктора гипертензивных расстройств второй половины беременности у женщин без экстрагенитальной патологии, осложненной эндотелиальной дисфункцией, роль этого метода в I триместре беременности не является значимой.

2. Оценка таких факторов риска в I триместре беременности, как избыточная масса тела, повышение исходного уровня САД и ДАД, повышение уровня ПИ в маточных артериях, играет значимую роль в прогнозировании развития гипертензивных осложнений беременности.

Библиографический список

1. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: клинические рекомендации МЗ РФ. М. 2021.
2. *Shah S., Gupta A.* Hypertensive Disorders of Pregnancy. *CardiolClin.* 2019; 37 (3): 345–354.
3. *Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D., Grobe J.L., McIntosh J.J.* Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells.* 2021; 10 (11): 3055.
4. *Park Y.G., Choi J., Jung H.K. et al.* Fluid shear stress regulates vascular remodeling via VEGFR-3 activation, although independently of its ligand, VEGF-C, in the uterus during pregnancy. *Int J Mol Med.* 2017; 40 (4): 1210–1216.
5. *Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Малышкова А.И., Тихомирова О.В., Сытова Л.А.* Характеристика эластических свойств сосудов при артериальной гипертензии различного генеза у беременных женщин. *Пульс* 2016; 18 (2): 1–4.

6. Подтаев С.Ю. Способ диагностики нарушений эндотелиального, нейрогенного и миогенного механизмов регуляции тонуса микрососудов и электронный терморегистратор для его осуществления. Пат. РФ № 2664626, 21.08.2018.

7. Bodnar L.M., Himes K.P., Abrams B., Parisi S.M., Hutcheon J.A. Early-pregnancy weight gain and the risk of preeclampsia: A case-cohort study. *PregnancyHypertens.* 2018; 14: 205–212.

8. Shabid N., Masood M., Bano Z., Naz U., Hussain S.F., Anwar A., Hashmi A.A. Role of Uterine Artery Doppler Ultrasound in Predicting Pre-Eclampsia in High-Risk Women. *Cureus.* 2021; 13 (7): e16276.

9. Chaemsaiithong P., Sabota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J ObstetGynecol.* 2022; 226 (2S): S1071–S1097.e2.

REFERENCES

1. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period: Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow 2021 (in Russian).

2. Shah S., Gupta A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiol Clin.* 2019; 37 (3): 345–354.

3. Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D., Grobe J.L., McIntosh J.J. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells.* 2021; 10 (11): 3055.

4. Park Y.G., Choi J., Jung H.K. et al. Fluid shear stress regulates vascular remodeling via VEGFR-3 activation, although independently of

its ligand, VEGF-C, in the uterus during pregnancy. *Int J Mol Med.* 2017; 40 (4): 1210–1216.

5. Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Malyschkina A.I., Tikhomirova O.V., Sytova L.A. Characteristics of the elastic properties of blood vessels in hypertension of various origins in pregnant women. *Pulse* 2016; 18 (2): 1–4 (in Russian).

6. Podtaev S.Yu. Method for diagnosing disorders of endothelial, neurogenic and myogenic mechanisms of microvascular tone regulation and an electronic temperature recorder for its implementation. Pat. RF № 2664626, 21.08.2018.

7. Bodnar L.M., Himes K.P., Abrams B., Parisi S.M., Hutcheon J.A. Early-pregnancy weight gain and the risk of preeclampsia: A case-cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2018; 14: 205–212.

8. Shabid N., Masood M., Bano Z., Naz U., Hussain S.F., Anwar A., Hashmi A.A. Role of Uterine Artery Doppler Ultrasound in Predicting Pre-Eclampsia in High-Risk Women. *Cureus* 2021; 13 (7): e16276.

9. Chaemsaiithong P., Sabota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226 (2S): S1071–S1097.e2.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 26.06.2023

Одобрена: 03.08.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Исследование функции эндотелия у беременных женщин при нормально протекающей и осложненной гипертензивными расстройствами беременности / М.М. Падруль, Е.В. Турова, Н.В. Статных, В.П. Черемискин // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 5–10. DOI: 10.17816/pmj4055-10

Please cite this article in English as: Padrul M.M., Turova E.V., Statnykh N.V., Cheremiskin V.P. Assessment of endothelial function in pregnant women with normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertensive disorders. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 5-10. DOI: 10.17816/pmj4055-10

Научная статья

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

DOI: 10.17816/pmj40511-20

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

И.А. Булатова^{1*}, Т.П. Шевлюкова², И.Н. Цымбал²

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

²Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация

GENDER CHARACTERISTICS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COURSE

I.A. Bulatova^{1*}, T.P. Shevlyukova², I.N. Tsymbal²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Tyumen State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить клиническую картину, функциональные показатели печени, липидный спектр, уровень провоспалительных цитокинов и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с целью выявления гендерных различий.

Материалы и методы. Обследовано 52 человека с НАЖБП на фоне ожирения, средний возраст $43,0 \pm 11,1$ года, в том числе 17 мужчин (33 %) и 35 женщин (67 %). В группу сравнения вошли 30 практически здоровых лиц (средний возраст $42,3 \pm 7,0$ года) без патологии печени и ожирения. Лабораторное обследование включало в себя оценку функциональных печеночных тестов, липидного спектра, уровня провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции. Стеатоз печени определяли методом ультразвукового исследования.

Результаты. В исследуемой группе с НАЖБП преобладали женщины в 67 %. Структура жалоб и сопутствующая патология не имели выраженных гендерных различий. При ультразвуковом исследовании у всех пациентов имелись признаки стеатоза печени. У мужчин и женщин с НАЖБП уровень трансаминаз был в норме, регистрировался синдром холестаза, более выраженный у мужчин, сходные нарушения липид-

© Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Цымбал И.Н., 2023

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>; Цымбал И.Н. – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и фармакогнозии, ORCID: 0009-0009-0797-9083].

© Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Tsymbal I.N., 2023

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Shevlyukova T.P. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Tsymbal I.N. – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Chemistry and Pharmacognosy, ORCID: 0009-0009-0797-9083].

ного спектра крови. Концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток женского пола со стеатозом были значимо выше, чем в группе сравнения и у мужчин с НАЖБП. Обнаружено нарушение ангиогенной функции эндотелия в виде повышения концентрации васкулоэндотелиального фактора роста, более выраженное у мужчин в сравнении с женщинами со стеатозом ($p = 0,031$).

Выводы. У женщин с НАЖБП регистрировался маловыраженный синдром холестаза, дислипидемия, признаки системного воспаления с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и нарушение ангиогенной функции эндотелия. У мужчин со стеатозом печени регистрировался синдром холестаза, дислипидемия и ангиогенная дисфункция эндотелия, более выраженная, чем у женщин.

Ключевые слова. Неалкогольная жировая болезнь печени, гендерные различия, дислипидемия, цитокины, эндотелиальная дисфункция.

Objective. To study the clinical picture, functional indicators of the liver, lipid spectrum, proinflammatory cytokine levels and epithelial dysfunction markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) so as to detect gender differences.

Materials and methods. Fifty-two persons with a mean age of 43.0 ± 11.1 years including 17 men (33 %) and 35 women (67 %), who suffered from NAFLD against the background of obesity were examined. The comparison group enclosed 30 practically healthy persons aged 42.3 ± 7.0 years, who had no liver pathology and obesity. The laboratory study included the assessment of functional liver tests, lipid spectrum, proinflammatory cytokine levels and epithelial dysfunction markers. Steatosis of the liver was determined with the method of ultrasonic investigation.

Results. In the examined group with NAFLD, there prevailed women (67 %). The structure of complains and concomitant pathology had no marked gender differences. The USI showed the symptoms of liver steatosis in all the patients. Among men and women with NAFLD, normal transaminase levels, cholestasis syndrome, more expressed in men, similar disorders of blood lipid spectrum were registered. The proinflammatory cytokine concentrations in the blood serum of female patients with steatosis were significantly higher than in the comparison group and among males with NAFLD. The disturbance of the endothelial angiogenic function in the form of increased vasoendothelial growth factor concentration more pronounced in men than in steatosis women was detected ($p = 0,031$).

Conclusions. Among women with NAFLD, slightly expressed cholestasis syndrome, dyslipidemia, signs of systemic inflammation with increased proinflammatory cytokine concentration and disturbance of angiogenic function of endothelium were registered. In men with liver steatosis, there was identified cholestasis syndrome, dyslipidemia, and angiogenic dysfunction of endothelium, more marked than in women.

Keywords. Non-alcoholic fatty liver disease, gender differences, dyslipidemia, cytokines, endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность неалкогольной жировой печени (НАЖБП) растет во всем мире. Разнообразие клинических проявлений, механизмов развития и исходов НАЖБП обусловлено множеством факторов: возрастных, гендерных, генетических и этнических, употреблением алкоголя, характером питания, гормонального статуса, особенностей микробиоты, коморбидных состояний и метаболического статуса [1].

НАЖБП демонстрирует заметные различия в распространенности и тяжести в

зависимости от пола. Встречаемость НАЖБП, по некоторым данным, выше среди мужчин, чем среди женщин, – 40 против 26 % [2]. Однако при детальном рассмотрении различных возрастных групп обнаруживается, что у женщин репродуктивного возраста частота НАЖБП ниже, чем у мужчин; в то же время после менопаузы распространенность заболевания у женщин становится равной распространенности у мужчин, а по некоторым данным – даже ее превышает. Продолжающиеся эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования указывают на более высокий риск НАЖБП и

распространенного фиброза печени у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, а также на то, что у пожилых женщин с НАЖБП смертность выше, чем у мужчин [3]. В недавно опубликованных исследованиях отмечены тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин за последние 10 лет [4], а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами [5], обусловленный сердечно-сосудистыми осложнениями, что относит их к группе риска. Большинство исследований, в которых диагнозы «стеатогепатит» и «фиброз» подтверждали гистологически, указывают на то, что риск их развития выше у женщин, чем у мужчин, независимо от метаболических факторов [6–9], при этом риск развития гепатоцеллюлярной карциномы значительно выше у мужчин [10].

Наблюдаемому гендерному неравенству способствует множество факторов, которые нуждаются в углубленном изучении, чтобы лучше понять механизмы, стоящие за ними, и терапевтические меры, которые могут быть приняты.

Цель исследования – изучить клиническую картину, функциональные показатели печени, липидный спектр, уровень провоспалительных цитокинов и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с НАЖБП с целью выявления гендерных различий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу вошли 52 человека с НАЖБП на фоне ожирения (средний возраст $43,0 \pm 11,1$ года), в том числе 17 мужчин (33 %) и 35 женщин (67 %). В анамнезе у всех пациентов с НАЖБП было гиперкалорийное питание на протяжении длительного периода времени, но в то же время отсутствовало чрезмерное употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов

и вредные производственные факторы, способные вызвать развитие стеатоза печени. В группу сравнения вошли 30 практически здоровых лиц (средний возраст $42,3 \pm 7,0$ года) без патологии печени и ожирения, из них 36 % мужчин и 64 % женщин.

Всем обследуемым рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли функциональные показатели печени: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), общий и прямой билирубин определяли реактивами фирмы Abbott (США), гамма-глутамилтрансферазу (ГГТП) с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США). Показатели липидного спектра общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Landwind LW C200i (Китай). Фракцию ЛПОНП рассчитывали по формуле: $ТГ/2,2$, индекс атерогенности (ИА) по формуле $(ХС - ЛПВП) / ЛПВП$.

Концентрации фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови определяли с использованием наборов фирмы «ВекторБест» (Россия, г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа и регистрацией результатов на фотометре Stat-Fax 2100 (США). Функциональную активность фактора Виллебранда (vWF) оценивали по уровню агрегации с индуктором ристоцетином реактивами фирмы НПО «РЕНАМ» (Россия, г. Москва) на лазерном агрегометре «Биола-230LA» НПФ БИОЛА (Россия, г. Москва).

Стеатоз печени определяли на основании ультразвукового исследования с использованием стационарного ультразвукового

сканера Medison CO, LTD, датчики с частотой 5–7,5 МГц, по традиционной методике при наличии следующих признаков: диффузная гиперэхогенность печени, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, дистальное затухание эхосигнала, обеднение сосудистого рисунка [11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015. Для анализа количественных признаков применялись медиана (*Me*) и квартили (Q_1 , Q_3). Для сравнения двух групп между собой использовали критерий Манна – Уитни (*U*). Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе с НАЖБП наблюдалось преобладание женщин, которое составило 67 %, средний возраст пациентов $43,0 \pm 11,1$ года. По другим исследованиям среди пациентов со стеатозом печени выявлено преобладание женского пола (67,9 %). При этом пациенты мужского пола с НАЖБП имели более ранний возраст дебюта заболевания по сравнению с женщинами [12].

Среди жалоб мужчин и женщин с НАЖБП преобладали общая слабость (30 и 35 % соответственно), боли (15 и 20 %) и тяжесть в правом подреберье (30 и 35 %), явления диспепсии – отрыжка (30 и 40 %), тошнота (15 %), изжога (10 %), метеоризм (10 %). В целом диспепсические нарушения несколько преобладали в группе женщин со стеатозом печени по сравнению с таковыми в группе мужчин. Структура жалоб пациентов с НАЖБП в зависимости от гендерной принадлежности представлена в табл. 1.

Гипертоническая болезнь отмечалась у 50 % женщин и 48 % мужчин со стеатозом печени, сахарный диабет 2-го типа – у 19 и 15 % соответственно. Все пациенты с НАЖБП вне зависимости от пола имели ожирение разной степени выраженности. Ожирение 1-й степени регистрировалось у 42 % женщин и 50 % мужчин со стеатозом, 2-й – у 35 и 33 %, 3-й – 23 и 17 % соответственно. По данным других исследований, сопутствующие состояния пациентов с НАЖБП включали ожирение, дислипидемию, нарушение моторики пищеварительного тракта и желчнокаменную болезнь [12]. Согласно метаанализу Z.M. Younossi и соавт. (2016), с НАЖБП чаще всего ассоциированы такие метаболические нарушения, как ожирение, сахарный диабет второго типа, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и метаболический синдром [13].

Таблица 1

Структура жалоб пациентов с НАЖБП в зависимости от пола

Жалоба	Мужчины с НАЖБП	Женщины с НАЖБП
Общая слабость, %	30	35
Боли в животе, %	15	20
Тяжесть в правом подреберье, %	30	35
Тошнота, %	15	10
Изжога, %	10	20
Отрыжка, %	30	40
Метеоризм, %	10	15
Нарушение стула, %	10	15

При ультразвуковом исследовании у всех пациентов имелись признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала.

При анализе функциональных печеночных тестов у пациентов с НАЖБП уровни трансаминаз и билирубина вне зависи-

мости от пола находились в пределах референсных значений. При этом уровни ГТТП и ЩФ у мужчин и женщин со стеатозом были значимо выше, чем в группе сравнения, что свидетельствует о наличии у них синдрома холестаза, более выраженного у мужчин (табл. 2).

По данным литературы признаки цитолиза определяются у 50–90 % пациентов с клинической формой стеатогепатита. При этом трансаминазы не превышают 2–4 верхние границы референтного интервала. Для отличия гистологически верифицированного стеатогепатита от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ (> 60 ЕД/л) и АСТ ($> 35,2$ ЕД/л) [14]. Нормальный уровень трансаминаз у наших пациентов подтверждал наличие у них клинической формы стеатоза печени. У больных с НАЖБП примерно в 90 % случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня ГТТП в среднем до уровня 3–4 верхних пределов нормы. Высокий уровень ГТТП является предиктором выраженного ФП у пациентов с НАЖБП. По данным литературы уже на стадии стеатоза может выявляться повышение уровня ГТТП в среднем до уровня 3–4 верхних пределов нормы [15].

У пациентов с НАЖБП вне зависимости от пола регистрировалась дислипидемия в виде: гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, ЛПНП-емии, снижения ЛПВП и повышения ЛПОНП без гендерных различий (см. табл. 2). Дислипидемия по данным литературы выявляется у 55–80 % больных НАЖБП, у 20–92 % регистрируется гипертриглицеридемия [15].

Концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 в сыворотке крови пациенток женского пола со стеатозом были значимо выше, чем в группе сравнения и у мужчин с НАЖБП (см. табл. 2). Известно, что повышение содержания IL-6 свидетельствует о наличии системного воспаления, в том

числе при стеатогепатите [16]. Связь этого цитокина с гендерными различиями у пациентов с НАЖБП была изучена на животных моделях, в которых уровень IL-6 был повышен в печени самок рыбок данио [17].

Для оценки наличия эндотелиальной дисфункции (ЭД) нами были использованы два лабораторных маркера [18]: показатель нарушений гемостатической функции эндотелия и его повреждения – vWF, и маркер нарушений ангиогенной функции эндотелия – VEGF. При анализе этих тестов значимого повышения функциональной активности vWF у пациентов со стеатозом не было найдено, что свидетельствует об отсутствии повреждения эндотелия. Однако обнаружено нарушение ангиогенной функции эндотелия в виде повышения концентрации VEGF, более выраженное у мужчин в сравнении с женщинами со стеатозом ($p = 0,031$) (см. табл. 2).

Существуют значительные биологические различия между мужчинами и женщинами, обусловленные различиями в хромосомном составе и уровнях половых гормонов, в отличие от гендерных различий, возникающих в результате социокультурных влияний, которые приводят к различиям в образе жизни, которые могут оказывать значительное влияние на патогенез этого сложного заболевания [19]. По мнению некоторых исследователей, у женщин сложное взаимодействие, включающее генетические полиморфизмы, пищевые привычки, эндогенные половые гормоны, возраст наступления менархе, менопаузальный статус, дисметаболические особенности и заместительную гормональную терапию, модулирует риск развития стеатоза, стеатогепатита и фиброза [20].

Другие авторы полагают, что эстроген ингибирует активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени, а значит и фиброз. M. Tobar et al. [21], обследовав 762 пациента

Таблица 2

Исследуемые показатели у мужчин и женщин с НАЖБП и в группе сравнения

Показатель	Группа 1 (сравнения)	Группа 2 (мужчины с НАЖБП)	Группа 3 (женщины с НАЖБП)	<i>p</i>
ИМТ, кг/м ²	20,7 ± 1,0	36,3 (29,0; 42,8)	36,1 (33,0; 40,9)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,939
АЛТ, Ед/л	16,4 (14,5–17,8)	32,0 (27,5; 35,2)	17,0 (13,8; 24,1)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,035 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,350 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,001
АСТ, Ед/л	19,0 (18,0–26,2)	23,6 (21,0; 29,3)	19,5 (17,0; 25,3)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,715 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,650 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,040
Общий билирубин, мкмоль/л	9,7 (8,4–11,6)	15,3 (11,7; 19,2)	10,3 (8,5; 13,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,450 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,531 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,179
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,1 (2,8–3,4)	5,2 (4,1; 6,0)	4,1 (2,5; 5,3)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,150 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,315 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,466
ГГТП, Ед/л	10,8 (10,0–15,0)	48,8 (45,0; 56,0)	17,0 (14,0; 25,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,038 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,004
ЩФ, Ед/л	56,0 (47,5–63,8)	110,5 (63,1; 149,3)	89,0 (35,0; 134,0)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,015
ХС, ммоль/л	4,4 (3,4–5,0)	5,1 (4,4; 5,9)	5,4 (4,7; 6,1)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,031 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,030 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,402
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,8–1,3)	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (0,8; 2,0)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,018 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,031 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,419
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,5–1,8)	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,7)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,030 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,039 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,616
ЛПНП, ммоль/л	2,8 (2,3–3,2)	3,7 (2,7; 4,2)	3,2 (2,9; 3,7)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,009 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,015 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,342
ЛПОНП, ммоль/л	0,4 (0,3–0,6)	0,9 (0,8; 0,9)	0,9 (0,7; 1,0)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,025 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,032 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,383
TNF-α, пг/мл	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0; 0,3)	1,2 (0,3; 2,2)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,315 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,035 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,029
IL-6, пг/мл	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0; 0,9)	1,3 (0,7; 2,4)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,390 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,031 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,005
VEGF, пг/мл	86,7 (10,7–175,1)	238,0 (102,3; 392,5)	183,2 (83,6; 278,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,009 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,031
vWF, %	78,1 (55,4–83,8)	80,0 (61,5; 98,5)	94,0 (78,5; 101,5)	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,415 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,280 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,634

Примечание: *p* – значимость различий.

(53 % мужчин) с подтвержденной гистологически НАЖБП, обнаружили, что прогрессирующий фиброз значительно чаще встречался среди мужчин с тяжелым ожирением, чем среди женщин с тяжелым ожирением ($p < 0,01$). До 50 лет мужчины имеют более распространенную стадию фиброза по сравнению с женщинами, в то время как после 50 лет эта разница становится несущественной [22]. В наших предыдущих исследованиях пациенток с НАЖБП репродуктивного возраста и менопаузы клиника в обеих группах была скудной, признаки фиброза печени отсутствовали, регистрировалась дислипидемия, повышение уровня IL-6 и гиперпродукция VEGF. При этом в менопаузе была более выражена дислипидемия, а у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте значима ЭД [23].

Выводы

1. Среди пациентов с НАЖБП преобладали женщины в 67 %. Клиническая картина и сопутствующая патология (артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа) у мужчин и женщин со стеатозом была сходной, диспепсические нарушения несколько преобладали у женщин.

2. У женщин с НАЖБП регистрировался маловыраженный синдром холестаза, дислипидемия, признаки системного воспаления с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и нарушение ангиогенной функции эндотелия.

3. У мужчин со стеатозом печени регистрировался синдром холестаза, дислипидемия и ангиогенная дисфункция эндотелия, более выраженная, чем у женщин.

Библиографический список

1 Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной

жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия 2020; 16 (24): 54–63.

2. Riazi K., Azhari H., Charette J.H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

3. Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. РМЖ. Медицинское обозрение 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9.

4. Arshad T., Golabi P., Paik J. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun*. 2019; 3 (1): 74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285.

5. Paik J.M., Henry L., De Avila L. et al. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun*. 2019; 3 (11): 1459–1471. DOI: 10.1002/hep4.1419.

6. Wang Z., Xu M., Hu Z. et al. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26: 1015–1021. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000151.

7. Singh D.K., Sakhuja P., Malhotra V. et al. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 1967–1976. DOI: 10.1007/s10620-007-0074-0.

8. Bambha K., Belt P., Abraham M. et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 769–780. DOI: 10.1002/hep.24726.

9. Tapper E.B., Krajewski K., Lai M. et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014; 2: 276–280. DOI: 10.1093/gastro/gou034.

10. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. *et al.* NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017; 34 (6): 1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.
11. Маевская, М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив* 2022; 94 (2): 216–253.
12. Бодрягина Е.С., Акберова Д.Р., Мухаметова Д.Д., Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х. Гендерные различия и клинические особенности заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Практическая медицина* 2021; 19 (4): 93–98. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-93-98
13. Younossi Z.M., Anstee Q.M., Marietti M. *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20.
14. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018; 7 (155): 43–51.
15. Лазебник Л.Б., Голованова У.В., Туркина С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2021; 1 (1): 4–52.
16. Haukeland J.W., Damas J.K., Konopski Z. *et al.* Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol.* 2006; 44: 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.
17. Turola E., Petta S., Vanni E. *et al.* Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015; 8: 1037–1046. DOI: 10.1242/dmm.019950.
18. Петрищев, Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2017; 1 (61): 4–15.
19. Awards A., Bangar M., Menezes C. *et al.* Gender differences in non-alcoholic fatty liver disease. *Eurasian J Hepatogastroenterologist.* 2022; 12: 19–25. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1370
20. Suzuki A., Diehl A.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annu Rev Med.* 2017; 68: 85–98. DOI: 10.1146/annurev-med-051215-031109.
21. Tobari M., Hashimoto E., Taniai M. *et al.* Characteristics of non-alcoholic steatohepatitis among lean patients in Japan: Not uncommon and not always benign. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34: 1404–1410. DOI: 10.1111/jgh.14585.
22. Yang J.D., Abdelmalek M.F., Pang H. *et al.* Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406–1414. DOI: 10.1002/hep.26761.
23. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет* 2022; 15: 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69

REFERENCES

1. Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Bordin D.S. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *NEf-fektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16 (24): 54–63 (in Russian).
2. Riazi K., Azhari H., Charette J.H. *et al.* The prevalence and incidence of NAFLD world-

wide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7: 851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

3. Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 (in Russian).

4. Arshad T., Golabi P., Paik J. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (1): 74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285.

5. Paik J.M., Henry L., De Avila L. et al. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (11): 1459–1471. DOI: 10.1002/hep4.1419.

6. Wang Z., Xu M., Hu Z. et al. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26: 1015–1021. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000151.

7. Singh D.K., Sakbuja P., Malhotra V. et al. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 1967–1976. DOI: 10.1007/s10620-007-0074-0.

8. Bambha K., Belt P., Abraham M. et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55: 769–780. DOI: 10.1002/hep.24726.

9. Tapper E.B., Krajewski K., Lai M. et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014; 2: 276–280. DOI: 10.1093/gastro/gou034.

10. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017; 34 (6): 1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.

11. Maevskaya, M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T. i dr. National Consensus for phy-

sicians on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its main comorbid conditions. *Terapevticheskiy arkhiv* 2022; 94 (2): 216–253 (in Russian).

12. Bodryagina E.S., Akberova D.R., Mukhametova D.D., Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kh. Gender differences and clinical features of liver and biliary tract diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2021; 19 (4): 93–98. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-93-98 (in Russian).

13. Younossi Z.M., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15 (1): 11–20.

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

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

16. Haukeland J.W., Damas J.K., Konopski Z. et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol.* 2006; 44: 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.

17. Turola E., Petta S., Vanni E. et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015; 8: 1037–1046. DOI: 10.1242/dmm.019950.

18. Petrishchev, N.N., Vasina L.V., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional'noe krovoobraschenie i mikrotsirkulyatsiya* 2017; 1 (61): 4–15 (in Russian).

19. Awards A., Bangar M., Menezes C. et al. Gender differences in non-alcoholic fatty liver disease. *Eurasian J Hepatogastroenterologist* 2022; 12: 19–25. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1370

20. Suzuki A., Diehl A.M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annu Rev Med.* 2017; 68: 85–98. DOI: 10.1146/annurev-med-051215-031109.

21. Tobari M., Hashimoto E., Taniai M. et al. Characteristics of non-alcoholic steatohepatitis among lean patients in Japan: Not uncommon and not always benign. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34: 1404–1410. DOI: 10.1111/jgh.14585.

22. Yang J.D., Abdelmalek M.F., Pang H. et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406–1414. DOI: 10.1002/hep.26761.

23. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol' A.A., Paducheva S.V. Features

of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and menopause. *Meditinskiy sovet* 2022; 15: 62–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 25.07.2023

Одобрена: 15.08.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Булатова, И.А. Гендерные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени / И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Н. Цымбал // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 11–20. DOI: 10.17816/pmj40511-20

Please cite this article in English as: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Tsymbal I.N. Gender characteristics of non-alcoholic fatty liver disease course. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 11-20. DOI: 10.17816/pmj40511-20

Научная статья

УДК 616.44 – 006-08-035

DOI: 10.17816/pmj40521-29

ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПЕРИРОВАТЬ НЕЛЬЗЯ НАБЛЮДАТЬ. ГДЕ ПОСТАВИТЬ ЗАПЯТУЮ?

**З.А. Афанасьева^{1*}, С.М.¹ Василевская, Н.Б. Дружкова^{1,2}, В.А. Чернышев²,
В.В. Савельев², Ф.Т. Хамзина¹, Ф.К. Музафарова², Р.Р. Газизов², А.Г. Сабиров²**

Казанская государственная медицинская академия,

*Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала,
г. Казань, Российская Федерация*

PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA: IMPOSSIBLE TO OPERATE OBSERVE – WHERE TO PUT A COMMA?

**Z.A. Afanasyeva^{1*}, S.M. Vasilevskaya¹, N.B. Druzhkova^{1,2}, V.A. Chernyshov², V.V. Saveliev²,
F.T. Khamzina¹, F.K. Muzafarova², R.R. Gazizov², A.G. Sabirov²**

¹Kazan State Medical Academy,

²Republican Clinical Oncological Dispensary named after Professor M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

Цель. Оценить эффективность диагностики и результаты лечение пациентов с микрокарциномами щитовидной железы в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» за 2020–2022 гг.

© Афанасьева З.А., Василевская С.М., Дружкова Н.Б., Чернышев В.А., Савельев В.В., Хамзина Ф.Т., Музафарова Ф.К., Газизов Р.Р., Сабиров А.Г., 2023

тел. +7 917 886 29 23

e-mail: z-afanasieva@mail.ru

[Афанасьева З.А. (*contact person) – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины; Василевская С.М. – ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины; Дружкова Н.Б. – ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, врач-эндокринолог; Чернышев В.А. – кандидат медицинских наук, хирург-онколог отделения № 5; Савельев В.В. – кандидат медицинских наук, заведующий отделением № 12; Хамзина Ф.Т. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики; Музафарова Ф.К. – врач ультразвуковой диагностики; Газизов Р.Р. – врач-цитолог цитологической лаборатории; Сабиров А.Г. – кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением].

© Afanasyeva Z.A., Vasilevskaya S.M., Druzhkova N.B., Chernyshov V.A., Saveliev V.V., Khamzina F.T., Muzafarova F.K., Gazizov R.R., Sabirov A.G., 2023

tel. +7 917 886 29 23

e-mail: z-afanasieva@mail.ru

[Afanasyeva Z.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine; Vasilevskaya S.M. – resident, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine; Druzhkova N.B. – resident, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine; Chernyshov V.A. – Candidate of Medical Sciences, cancer surgeon, Unit №5; Saveliev V.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Unit № 12; Khamzina F.T. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasonic Diagnostics; Muzafarova F.K. – physician of ultrasonic diagnostics; Gazizov R.R. – cytologist, Cytological Laboratory; Sabirov A.G. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Unit of Morbid Anatomy].

Материалы и методы. Использована МИС «БАРС. Здравоохранение – МИС» онкодиспансера, амбулаторные карты и истории болезни пациентов, оперированных по поводу микрокарцином щитовидной железы.

Результаты. В исследуемой группе у всех пациентов диагностирована папиллярная микрокарцинома. Преобладали женщины старше 45 лет, в 41,7 % – фертильного возраста. Сочетание микрокарциномы с аденомами щитовидной железы, коллоидным зобом и аутоиммунным тиреоидитом обнаружено у 78,6 % больных. Инвазия в капсулу органа найдена в 35,7 %, метастазы в регионарные лимфатические узлы – в 19 %. Тиреоидэктомия выполнена у 66,7 % больных. I-131-терапия проведена 12 (28,6 %) пациентам.

Выводы. В связи с тем, что папиллярная микрокарцинома щитовидной железы чаще встречается у женщин фертильного возраста, развивается на фоне другой патологии щитовидной железы, что затрудняет ее диагностику, в 35,7 % прорастает капсулу органа, в 19 % дает метастазы в регионарные лимфатические узлы, она требует своевременной диагностики и радикального лечения.

Ключевые слова. Папиллярная микрокарцинома, щитовидная железа.

Objective. To evaluate the efficiency of diagnostics and treatment in patients with microcarcinomas of the thyroid gland at the State Medical Institution "RCOD of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor. M.Z. Sigal" for 2020-22.

Materials and methods. MIS "BARS. Healthcare – MIS" of oncological dispensary, outpatient charts and medical histories of patients operated on for thyroid microcarcinomas were used.

Results. In the study group, all patients had papillary microcarcinoma. Women over 45 years of age prevailed. Women of fertile age accounted for 41.7%. The combination of microcarcinoma with thyroid adenomas, colloidal goiter and AIT was detected in 78.6% of patients. The organ capsule invasion occurred in 35.7% of patients, metastases to regional lymph nodes – in 19%. Thyroidectomy was performed in 66.7% of patients; 12 (28.6%) patients underwent I-131 therapy.

Conclusions. Due to the fact that papillary microcarcinoma of the thyroid gland is often found in women of fertile age, and develops against the background of another thyroid pathology complicating diagnostics, it sprouts an organ capsule in 35.7% and gives metastases to regional lymph nodes in 19%, therefore requires a timely diagnostics and radical treatment.

Keywords. Papillary microcarcinoma, thyroid gland.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во многих странах мира наблюдался устойчивый рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), который связывают со значительным увеличением выявления субклинических форм опухоли, таких как небольшие папиллярные карциномы, особенно у молодых женщин.

Действительно, методы диагностики рака щитовидной железы стали более чувствительными, особенно благодаря использованию ультразвука, тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем и компьютерной томографии, которые позволяют обнаружить узлы в щитовидной железе размером всего 0,2 см [1]. Исследователи из Южной Кореи [2] проанализировали заболеваемость РЩЖ по данным Централь-

ного ракового реестра Южной Кореи, а также смертность от РЩЖ по данным государственной статистики причин смерти. Заболеваемость РЩЖ увеличивалась медленно в течение 1990-х гг., а затем стала быстро расти после 1999 г. В 2011 г. было выявлено в 15 раз больше пациентов с РЩЖ, чем в 1993 г. При этом, несмотря на резкое увеличение заболеваемости, смертность от РЩЖ оставалась стабильной. Исследователи считают, что увеличение заболеваемости связано с улучшением выявляемости при УЗИ в рамках скрининга РЩЖ.

Авторы из США [3] проанализировали статистические данные, полученные из Национального регистра США по заболеваемости раком за 1999–2009 гг., и сопоставили их с обеспеченностью населения эндокринологами и доступностью УЗИ. Полученные дан-

ные подтвердили гипотезу, что высокий уровень заболеваемости связан с выявлением заболевания на тех стадиях, которые ранее не выявлялись, и обнаружили корреляцию между частотой выявления рака и обеспеченностью эндокринологами и применением УЗИ шеи.

Однако нерешенной остается лечебная тактика в отношении микрокарцином, в связи с чем данная проблема является актуальной для клинической онкологии. Так, T. Wang и соавт. [4] проанализировали данные 29 512 пациентов, прооперированных в США за 1998–2010 гг. по поводу папиллярной микрокарциномы. Оказалось, что средний возраст пациентов составил 48,5 года, средний размер образования – 0,53 см, 73,4 % пациентов была проведена тиреоидэктомия, 31,3 % – абляция радиоактивным йодом. Тиреоидэктомию чаще выполняли при наличии регионарного или отдаленного метастазирования. Терапию радиоактивным йодом проводили при мультифокальных микрокарциномах. В целом 5- и 10-летняя выживаемость составила 99,6 и 99,3 % соответственно, т.е. смертность пациентов с микрокарциномой была не выше общей смертности населения в США. Таким образом, T. Wang и соавт. делают вывод, что, возможно, части пациентов проводится более агрессивное лечение, чем требуется, без доказанного повышения выживаемости.

Однако C. Page и соавт. [5] показали, что микрокарциномы могут быть такими же агрессивными, как и папиллярный рак большего размера. Пациенты были выбраны по следующим критериям: микрокарциномы 0,5–1 см, многоочаговые, с капсульной или сосудистой инвазией или с наличием метастазов в лимфоузлы. Всем пациентам была проведена тиреоидэктомия и радиоiodотерапия (РЙТ). Части пациентов были выполнены центральная и боковая лимфодиссекции, нескольким пациентам осуществлена двусторонняя боковая лимфодиссекция. При динамическом наблю-

дении рецидивы не выявлены. Таким образом, авторы пришли к выводу, что тиреоидэктомия является оптимальным объемом операции при микрокарциномах, лимфодиссекция выполняется при подтвержденном метастатическом поражении лимфоузлов соответствующих уровней шеи.

Доля первично выявленных микрокарцином приходится на аутопсийные исследования. Y.S. Lee и соавт. [6] установили, что скрытые микрокарциномы выявляются в 1,0–35,6 % случаев. Клинически папиллярные микрокарциномы чаще диагностируются у женщин, а на аутопсии соотношение мужчин и женщин составляет 1:1. Пациенты со случайно выявленными микрокарциномами имели очаги рака 0,1–0,3 см с явлениями склероза.

По данным J-D. Lin [7], смертность при папиллярных микрокарциномах составляет от 0 до 4 %. Большинство смертельных случаев взаимосвязано с диагностированными на дооперационном этапе отдаленными метастазами.

Цель исследования – оценить эффективность диагностики и результаты лечения пациентов с микрокарциномами щитовидной железы в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» за 2020–2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использована медицинская информационная система «БАРС. Здравоохранение – МИС» онкодиспансера, амбулаторные карты и истории болезни пациентов, оперированных по поводу микрокарцином щитовидной железы. Вначале было отобрано 966 пациентов, оперированных по поводу РЩЖ, далее из них – 84 с опухолью pT1, потом из этих пациентов – 42 человека с опухолью pT1a. Доля пациентов с карциномой pT1a составила 4,35 % от числа оперированных по поводу РЩЖ за последние три года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Женщин было 36 (85,7 %), возраст от 21 до 83 лет, мужчин – 6 (14,3 %) от 28 до 67 лет. Пациенты 45 лет и старше составили 57,14 %. Пациентки фертильного возраста составили 41,7 % (15). По данным других авторов [8], количество заболевших женщин также преобладает над количеством мужчин.

В нашем исследовании среди заболевших преобладали лица старше 45 лет. D.T. Hughes и соавт. [9] было в США выполнено ретроспективное исследование для оценки влияния возраста на увеличение заболеваемости папиллярным раком. Отмечено, что за 15-летний период, с 1988 по 2003 г., выявление папиллярного рака всех размеров выросло во всех возрастных группах, причем наибольшее увеличение частоты микрокарцином отмечено у больных старше 45 лет. В этой возрастной группе 43 % опухолей были < 1 см, а в группе моложе 45 лет 34 % опухолей были < 1 см. Кроме того, за 2003 г. было зарегистрировано почти 20 000 случаев РЩЖ, из них 24 % были папиллярными микрокарциномами у больных в возрасте старше 45 лет. Главным выводом данного исследования явилось то, что количество папиллярных микрокарцином < 1 см увеличивается во всех возрастных группах, но чаще всего встречается у пациентов старше 45 лет, что было получено и в нашем исследовании.

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы в составе первично-множественных злокачественных опухолей диагностирована в 11,9 % (5) случаев. Из них: у одного сочеталась с плоскоклеточным раком без первичного очага, метастазирующим в лимфатические узлы клетчатки шеи 2–5-го уровня справа, у одного – с меланомой глаза, у одного – с фолликулярным раком правой доли щитовидной железы, у одного – с инвазивным дольковым раком молочной железы, у одного – с поверхностно-распространяющейся меланомой кожи.

Основными методами диагностики микрокарцином щитовидной железы в нашем исследовании были тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) под сонографическим контролем и цитологическое исследование, поскольку образования выявлялись случайно при УЗИ при динамическом наблюдении больных с многоузловым коллоидным зобом и аутоиммунным тиреоидитом или были случайной находкой при профилактическом УЗИ и при МРТ шеи по поводу других заболеваний органов шеи.

Изменения при УЗИ, соответствующие TI-RADS IV и V, были найдены у 78,6 % пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что УЗИ является достаточно информативным методом первичной диагностики микрокарцином. Основными УЗ-признаками, указывающими на злокачественность новообразования, служат гипоехогенная структура, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения), переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире») [10].

Результаты цитологического исследования в большинстве случаев указывали на злокачественность образований. Так, Bethesda V и VI диагностированы у 75,5 % больных с микрокарциномами. Гистологически в 100 % случаев был верифицирован папиллярный рак, в том числе у 3 (7,4 %) – фолликулярный вариант, у одного (2,4 %) – переходно-клеточный вариант. По результатам исследований З.Н. Брагиной наиболее частым вариантом микрокарцином щитовидной железы был папиллярный рак: у 62,5 % женщин и у 15 % мужчин.

В нашем исследовании инвазия микрокарциномы ЩЖ в капсулу органа обнаружена у 15 (35,7 %) пациентов, регионарные метастазы – у 8 (19 %), т.е. у каждого третьего пациента с микрокарциномой была инвазия в капсулу органа, а у каждого пятого – метастазы в лимфатические узлы шеи. Из них

у 6 (14,3 %) метастазы локализовались в клетчатке центральной зоны, у 2 (4,7 %) пациентов – в лимфатических узлах II–V уровня. Сочетание инвазии в капсулу органа с метастазами в регионарные лимфоузлы диагностировано у 5 (62,5 %) из 8 пациентов. Отдаленные метастазы выявлены не были.

Размер опухоли до 0,5 см обнаружен в 4,7 % (2), от 0,6 см до 1 см – в 95,3 % (40) случаев. У двух больных микрокарциномой со стадией pT1aN1bM0 размер опухоли был 1 см. У 5 (83,3 %) из 6 пациентов со стадией pT1aN1aM0 размер опухоли превышал 0,5 см и у одного (16,7 %) – размер опухоли был менее 0,5 см, т.е. микрокарциномы более 5 мм обладают выраженным метастатическим потенциалом. Мультифокальный рост опухоли имел место у 6 (14,3 %) пациентов. У двух (33,3 %) из них мультифокальный рост микрокарциномы сочетался с метастазами в регионарные лимфатические узлы. У 33,3 % лиц мужского пола были отмечены регионарные метастазы. МЩЖ на фоне многоузлового коллоидного зоба, АИТ и аденомы развились у 33 (78,6 %) пациентов, из них на фоне многоузлового коллоидного зоба – у 20 (47,6 %), аутоиммунного тиреоидита – у 10 (23,8 %), многоузлового коллоидного зоба, аутоиммунного тиреоидита и аденомы – у 3 (7,14 %).

J.-D. Lin [7] определил, что наиболее важными факторами в прогнозировании метастазов в лимфатические узлы служат сосудистая инвазия, мужской пол, отсутствие капсулы опухоли и поражение околощитовидной железы.

В нашем исследовании прослеживается взаимосвязь наличия регионарных метастазов с размером микрокарциномы больше 0,5 см, мультифокальным ростом опухоли, ее инвазией в капсулу органа и мужским полом.

По мнению некоторых авторов [11], при обнаружении каких-либо дополнительных факторов, таких как экстратиреоидная инвазия, метастазы в лимфатические узлы или

мутация BRAF V600E, папиллярную тиреоидную микрокарциному следует рассматривать как «более крупный» папиллярный рак щитовидной железы.

Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейки была выполнена у 15 (33,3 %) пациентов, в том числе у одного – с центральной лимфодиссекцией. Тиреоидэктомия была выполнена у 27 (66,7 %) пациентов, в том числе у 15 (55,5 %) – с лимфодиссекцией: с центральной – у 13, с центральной и боковой – у 2.

Таким образом лимфаденэктомия была выполнена у 16 (38 %) из 42 пациентов. Метастазы в лимфоузлах после лимфодиссекции найдены у 8 (50 %), т.е. в общей группе они составили 19 %.

Проведение гемитиреоидэктомии целесообразно для большинства пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы, если по результатам предоперационного исследования отсутствует экстратиреоидная инвазия в окружающие ткани. Для больных, которым выполнена гемитиреоидэктомия, важны предоперационные и послеоперационные диагностические исследования, поскольку большая часть рецидивов возникает в контралатеральной доле щитовидной железы [12].

H. George и соавт. [13] рекомендуют при микрокарциномах выполнять тиреоидэктомию, лимфодиссекцию проводить при подтвержденном поражении лимфоузлов. Терапию радиоактивным йодом проводят при наличии таких факторов как мультицентричность опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, инвазия в капсулу щитовидной железы или в сосуды.

По данным M. Pelizzo и соавт. [14], при микрокарциномах на дооперационном этапе регионарные метастазы были выявлены у 5,6 % пациентов. Чтобы оценить отдаленные результаты хирургического лечения, авторами были выделены три группы пациентов: с микрокарциномами менее 5 мм в наибольшем измере-

нии, микрокарциномами более 5 мм и микрокарциномами с регионарными метастазами. Все три группы имели разные стратегии лечения. При динамическом наблюдении в группах без метастатического поражения лимфоузлов шеи не наблюдалось ни одного случая рецидива заболевания, из чего исследователи сделали вывод, что при отсутствии метастазов в лимфатические узлы пациенту возможно проведение гемитиреоидэктомии.

I-131-терапия проведена у 12 (28,6 %) наших пациентов. Показанием для радиоiodтерапии были метастазы в лимфоузлы шеи и инвазия в капсулу железы. Живы без рецидива заболевания 39 пациентов, 3 были в другие регионы.

Приводим клиническое наблюдение, которое, на наш взгляд поможет ответить на вопрос нужно ли оперировать пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы.

Пациентка Ф., 1995 года рождения, 27 лет, наблюдается с 2009 г. (с 14 лет). Диагноз: папиллярная микрокарцинома левой доли щитовидной железы pT1aN1aM0, I стадия, фолликулярная аденома левой доли, аутоиммунный тиреоидит.

В 2009 г. случайно при УЗИ был обнаружен узел в левой доле щитовидной железы. Объем щитовидной железы был 10,5 мл. В левой доле по передненаружной поверхности найдено умеренно-гиперэхогенное образование 10×5×5 мм, с не совсем однородной структурой, с достаточно четкими ровными контурами, с преимущественным периферическим кровотоком. Была выполнена ТАПБ узла под УЗ-контролем. При цитологическом исследовании обнаружены несколько групп клеток тиреоидного эпителия с признаками тяжелой дисплазии, лимфоидные элементы разной степени зрелости в значительном количестве.

16.06.2009 пациентка консультирована эндокринологом. Учитывая результаты ци-

тологического заключения, был поставлен диагноз: узловой зоб с тяжелой дисплазией фолликулярного эпителия на фоне АИТ, подозрение на рак щитовидной железы. Было рекомендовано оперативное лечение.

17.06.2009 на консилиуме в ГАУЗ РКОД МЗ РТ был установлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, компенсированный 88 мкг эутирокса. Было рекомендовано консервативное лечение у эндокринолога. На тот момент антитела к ТПО были – 336,02 МЕ/мл, антитела к ТГ – 364,3 МЕ/мл.

Выполнялся ежегодный УЗ-контроль щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, при этом изменений не найдено. Проводилась гормонотерапия эутироксом в дозе 88 мкг.

При УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи 24.02.2022 объем правой доли щитовидной железы составил 4,6 мл, левой доли – 4,7 мл, структура диффузно-неоднородная. В левой доле по задней поверхности найден коллоидный узел размерами 11×6 мм, по передней – аналогичный 6 мм. В верхней трети доли обнаружен гипоэхогенный узел без четких контуров 12×9 мм, с мелкими кальцинатами, при ЦДК определялся выраженный кровоток. В проекции околощитовидных желез объемно-полостных образований не выявлено. Лимфатические узлы шеи не изменены. Заключение – TI-RADS IV. Узловой зоб на фоне АИТ? Suspicio Blastoma левой доли на фоне АИТ? Была проведена ТАПБ узла по УЗ-контролем. Цитологическое заключение: Bethesda IV–V.

05.04.2022 в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» было проведено оперативное вмешательство: тиреоидэктомия с лимфодиссекцией VI уровня.

При гистологическом исследовании удаленного препарата диагностирован папиллярный рак левой доли щитовидной железы (0,6 см), фолликулярная аденома левой доли на фоне аутоиммунного тиреоидита. В двух

из восьми исследованных паратрахеальных лимфатических узлов обнаружены метастазы рака, pT1aN1aM0, I-стадия.

На междисциплинарном консилиуме рекомендовано проведение послеоперационной радиойодтерапии. Лечение проведено 24.05.2022 в дозе 3,0 ГБк I-131.

При последующей сцинтиграфии всего тела диагностированы очаги патологического включения I-131 в области шеи. При ОФЭКТ/КТ на шее имелось два очага слева и справа от трахеи и сзади на уровне C5/C6 около 10 мм каждый. В легких – без видимых очаговых и инфильтративных изменений. Физиологическое накопление в слюнных железах и пищеварительном тракте не зафиксировано. Динамика уровня гормонов, тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину до и после I-131-терапии отражена в таблице.

Как видно из таблицы, наблюдается рост уровня тиреоглобулина, что может свидетельствовать о рецидиве заболевания. Анализы пациентка присылала из Турции, где проживает в настоящее время. Была приглашена на обследование.

16.05.2023 приехала в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. профессора М.З. Сигала» и прошла комплексное обследование. При УЗИ лимфатических узлов шеи и ложа щитовидной железы в средней трети шеи слева визуализировалось несколько лимфатических уз-

лов, гипоехогенных, без кортико-медулярной дифференцировки, размерами от 3 до 13 мм, ложе щитовидной железы – без особенностей. Была выполнена ТАПБ шейного лимфатического узла слева. Результат цитологического исследования: метастаз папиллярного рака. 02.06.2023 выполнена операция: шейная лимфодиссекция 2–5-го уровня слева. При гистологическом исследовании в двух из семи лимфатических узлов обнаружены метастазы рака. Планируется повторный курс радиойодтерапии.

Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует у молодой пациентки агрессивное поведение папиллярной микрокарциномы, несмотря на ее малые размеры.

Выводы

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы чаще поражает женщин фертильного возраста (41,7 %), в 78,5 % случаев развиваясь на аутоиммунного тиреоидита, многоузлового коллоидного зоба и аденомы щитовидной железы, что затрудняет ее выявление. У 19 % пациентов микрокарцинома метастазирует в лимфатические узлы шеи, у 35,7 % больных наблюдается инвазия в капсулу органа, что повышает риск регионарного метастазирования. Папиллярная микрокарцинома требует своевременной диагностики и радикального лечения.

Динамика уровня гормонов, тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину и ТПО до и после I-131-терапии

Дата	ТТГ мМЕ/л	ТГ нг/мл	ат ТГ МЕ/мл	T4 св. пмоль/л	ат ТПО МЕ/мл	Примечание
16.05.2022	137,7	20,76	272,0	–	–	Стимулир. ТГ
24.05.2022	I-131 терапия 3,0 ГБк					
30.06.2022	4,3	–	–	1,54	–	100 мкг L-T
12.09.2022	0,55	0,61	34,61	–	41,36	125 мкг L-T
19.12.2022	0,43	1,38	–	1,25	–	125 мкг L-T Рецидив?
02.02.2023	0,39	1,12	13,99	1,2	–	125 мкг L-T Рецидив?

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *La Vecchia C., Malvezzi M., Bosetti C., Garavello W., Bertuccio P., Levi F., Negri E.* Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015; 136: 2187–2195. DOI: 10.1002/ijc.29251.
2. *Abn H.S., Kim H.J., Welch H.G.* Korea's thyroid-cancer "epidemic" – screening and overdiagnosis. *New Engl J Med* 2014; 371 (19): 1765–1767. DOI: 10.1056/NEJMp1409841
3. *Udelsman R., Zhang Y.* The epidemic of thyroid cancer in the united states: The role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid* 2014; 24 (3): 472–479. DOI: 10.1089/thy.2013.0257.
4. *Wang T.S., Goffredo P., Sosa J.A., Roman S.A.* Papillary thyroid microcarcinoma: An over-treated malignancy? *World J Surg* 2014; 38 (9): 2297–2303. DOI: 10.1007/s00268-014-2602-3
5. *Page C., Biet A., Boute P., Cuvelier P., Strunski V.* 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266 (12): 1959–1963. DOI: 10.1007/s00405-009-0952-5
6. *Lee Y.S., Lim H., Chang H.S., Park C.S.* Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean. Med. Sci.* 2014; 29 (5): 676–679. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.676 50.
7. *Lin J.-D.* Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. *Med. Oncol.* 2009; 27 (2): 510–518. DOI: 10.1007/s12032-009-9242-8.
8. *Фридман М.В., Неровня А.М., Демидчик Ю.Е., Гедревич З.Э., Брагина З.Н.* Дооперационная диагностика микрокарцином. Минск 2002; 15.
9. *Hughes D.T., Haymart M.R., Miller B.S., Gauger P.G., Doberty G.M.* The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the united states is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid* 2011; 21 (3): 231–236. DOI: 10.1089/thy.2010.0137
10. Дифференцированный рак щитовидной железы: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения РФ 2020.
11. *Kaliszewski K., Zubkiewicz-Kucharska A., Kielb P., Maksymowicz J., Krawczyk A., Krawiec O.* Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008–2016: a single-center experience. *World J Surg Oncol.* 2018; 16 (1): 202. DOI: 10.1186/s12957-018-1501-8
12. *Рябенко Е.В.* Ретроспективное сопоставление индивидуальных факторов риска гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита. *Опухоли головы и шеи* 2022; 12 (4): 71–80. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-71-80
13. *Sakorafas G.H., Giotakis J., Stafyla V.* Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31 (6): 423–38. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.04.009.
14. *Pelizzo M.R., Merante Boschini I., Toniato A., Piotto A., Bernante P., Pagetta C., Casal Ide E., Mazzarotto R., Casara D., Rubello D.* Papillary thyroid microcarcinoma. Long-term outcome in 587 cases compared with published data. *Minerva Chir.* 2007; 62 (5): 315–325.
15. *Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г.* Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: отдельная нозология или одна из стадий развития рака? *Эндокринная хирургия* 2020; 14 (4): 19–25. DOI: 10.14341/serg12696

REFERENCES

1. *La Vecchia C., Malvezzi M., Bosetti C., Garavello W., Bertuccio P., Levi F., Negri E.* Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015; 136: 2187–2195. DOI: 10.1002/ijc.29251.
2. *Abn H.S., Kim H.J., Welch H.G.* Korea's thyroid-cancer "epidemic" – screening and overdiagnosis. *New Engl J Med* 2014; 371 (19): 1765–1767. DOI: 10.1056/NEJMp1409841
3. *Udelsman R., Zhang Y.* The epidemic of thyroid cancer in the united states: The role of

endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid* 2014; 24 (3): 472–479. DOI: 10.1089/thy.2013.0257.

4. Wang T. S, Goffredo P., Sosa J.A., Roman S.A. Papillary thyroid microcarcinoma: An over-treated malignancy? *World J Surg* 2014; 38 (9): 2297–2303. DOI: 10.1007/s00268-014-2602-3

5. Page C., Biet A., Boute P., Cuvelier P., Strunski V. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266 (12): 1959–1963. DOI: 10.1007/s00405-009-0952-5

6. Lee Y.S., Lim H., Chang H.S., Park C.S. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean. Med. Sci.* 2014; 29 (5): 676–679. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.676 50.

7. Lin J.-D. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. *Med. Oncol.* 2009; 27 (2): 510–518. DOI: 10.1007/s12032-009-9242-8.

8. Fridman M.V., Nerovnya A.M., Demidchik Yu. E., Gedrevich Z.E., Bragina Z.N. Preoperative diagnosis of microcarcinomas. *Minsk* 2002; 15 (in Russian).

9. Hughes D.T., Haymart M.R., Miller B.S., Gauger P.G., Doberty G.M. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the united states is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid* 2011; 21 (3): 231–236. DOI: 10.1089/thy.2010.0137

10. Differentiated thyroid cancer: clinical guidelines. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF 2020 (in Russian).

11. Kaliszewski K., Zubkiewicz-Kucharska A., Kielb P., Maksymowicz J., Krawczyk A., Krawiec O. Comparison of the prevalence of incidental and

non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008–2016: a single-center experience. *World J Surg Oncol.* 2018; 16 (1): 202. DOI: 10.1186/s12957-018-1501-8

12. Ryabchenko E.V. Retrospective comparison of individual risk factors hemithyroidectomy and thyroidectomy in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland in combination with autoimmune thyroiditis. *Opukholi golovy i shei* 2022; 12 (4): 71–80. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-71-80 (in Russian).

13. Sakorafas G.H., Giotakis J., Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31 (6): 423–38. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.04.009.

14. Pelizzo M.R., Merante Boschini I., Toniato A., Piotto A., Bernante P., Pagetta C., Casal Ide E., Mazzarotto R., Casara D., Rubello D. Papillary thyroid microcarcinoma. Long-term outcome in 587 cases compared with published data. *Minerva Chir.* 2007; 62 (5): 315–325.

15. Solodkiy V.A., Fomin D.K., Galushko D.A., Asmaryan A.G. Papillary thyroid microcarcinoma: distinct form or cancer growth stage? *Endokrin-naya khirurgiya* 2020; 14 (4): 19–25. DOI: 10.14341/serg12696 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 22.09.2023

Принята к публикации: 25.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: оперировать нельзя наблюдать. Где поставить запятую? / З.А. Афанасьева, С.М. Василевская, Н.Б. Дружкова, В.А. Чернышев, В.В. Савельев, Ф.Т. Хамзина, Ф.К. Музафарова, Р.Р. Газизов, А.Г. Сабиров // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 21–29. DOI: 10.17816/pmj40521-29

Please cite this article in English as: Afanasyeva Z.A., Vasilevskaya S.M., Druzhkova N.B., Chernyshov V.A., Saveliev V.V., Khamzina F.T., Muzafarova F.K., Gazizov R.R., Sabirov A.G. Papillary thyroid microcarcinoma: impossible to operate observe – where to put a comma? *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 21-29. DOI: 10.17816/pmj40521-29

Научная статья

УДК 616.441-089.875

DOI: 10.17816/pmj40530-37

ОЦЕНКА КОМПРЕССИОННОГО СИНДРОМА ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ОБЪЕМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко*

Оренбургский государственный медицинский университет, Российская Федерация

ASSESSMENT OF COMPRESSION SYNDROME WITH INCREASE IN THYROID GLAND VOLUME

A.S. Zhirnova, O.M. Abramzon, S.N. Lyashchenko*

Orenburg State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить критерии компрессионного синдрома при увеличении объема щитовидной железы по данным магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи.

Материалы и методы. Проанализированы магнитно-резонансные томограммы ($n = 62$) с нормальным объемом щитовидной железы (ЩЖ) (1-я группа) и 89 пациентов с тиреомегалией (2-я группа). При этом измеряли ширину, высоту, переднезадний размер долей и перешейка ЩЖ, смещение трахеи, пищевода, сонной артерии, яремной вены, расстояние между некоторыми структурами шеи. Сравнивали полученные результаты в группах. Дифференцирующую информативность каждого параметра характеризовали мерой Кульбака.

Результаты. На основании магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи определены количественные критерии компрессии, диагностические коэффициенты и пороги вероятности наличия компрессии у пациентов с патологией ЩЖ. Суммирование диагностических коэффициентов каждого параметра позволило выявить компрессионный синдром с заданной вероятностью. При сумме диагностических коэффициентов 61 и выше компрессия органов шеи диагностируется с вероятностью 95 %, при минус 32 балла и менее сдавление отсутствует с вероятностью 95 %. Интервал диагностического коэффициента от 29 до 61 соответствует наличию компрессионного синдрома с вероятностью от 94 до 55 % соответственно. При диагностическом коэффициенте в интервале от 25 до -32 вероятность наличия сдавления органов шеи составляет от 5 до 45 %. Пациенты с суммами диагностических коэффициентов от 26 до 28 находятся в зоне «диагностической неопределенности», что предполагает динамического наблюдения.

© Жирнова А.С., Абрамзон О.М., Лященко С.Н., 2023

тел. +7 922 855 62 24

e-mail: oringirl@mail.ru

[Жирнова А.С. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии; Абрамзон О.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии; Лященко С.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова].

© Zhirnova A.S., Abramzon O.M., Liashchenko S.N., 2023

tel. +7 922 855 62 24

e-mail: oringirl@mail.ru

[Zhirnova A.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery; Abramzon O.M. – MD, PhD, Professor, Department of General Surgery; Lyashchenko S.N. – MD, PhD, Professor, Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy].

Выводы. Использование предлагаемого способа оценки компрессионного синдрома при увеличении щитовидной железы позволяет объективно выявлять его наличие или отсутствие.

Ключевые слова. Щитовидная железа, тиреоидэктомия, магнитно-резонансная томография, компрессионный синдром.

Objective. To determine the criteria for compression syndrome with an increase in the volume of the thyroid gland according to magnetic resonance imaging (MRI) of the soft tissues of the neck.

Materials and methods. Magnetic resonance tomograms of 62 patients with normal thyroid volume (thyroid gland) (group 1) and 89 patients with thyromegaly (group 2) were analyzed. At the same time, the width, height, antero-posterior size of the lobes and isthmus of the thyroid gland, displacement of the trachea, esophagus, carotid artery, jugular vein and the distance between some neck structures were measured. The results obtained were compared in the groups. The differentiating informativeness of each parameter was characterized by a Kullback measure.

Results. On the basis of MRI of the soft tissues of the neck, quantitative compression criteria, diagnostic coefficients and thresholds for the probability of compression in patients with thyroid pathology were determined. Summing up the diagnostic coefficients of each parameter, it was possible to identify a compression syndrome with a given probability. With the sum of diagnostic coefficients 61 and higher, compression of the neck organs is diagnosed with a probability of 95 %, with – minus 32 points or less, compression is absent with a probability of 95 %. The interval of the diagnostic coefficient from 29 to 61 corresponds to the presence of compression syndrome with a probability of 94 % to 55 %, respectively. With a diagnostic coefficient in the range from 25 to -32, the probability of compression of the neck organs is from 5 % to 45 %. Patients with the sums of diagnostic coefficients from 26 to 28 are in the zone of "diagnostic uncertainty" that implies dynamic observation.

Conclusions. The use of the proposed method for assessing the compression syndrome with an increase in the thyroid gland allows you to objectively identify its presence or absence.

Keywords. Thyroid gland, thyroidectomy, magnetic resonance imaging, compression syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания ЩЖ занимают лидирующие позиции среди эндокринопатий. В России тиреоидной патологией страдают от 5 до 15 % населения, при этом в отдельных регионах страны эта цифра приближается к 65 % [1]. Значительное увеличение размеров ЩЖ вызывает компрессионный синдром и определяет клиническую картину заболевания [2]. Симптомы сдавления органов шеи могут длительное время не проявляться, затем в короткие сроки привести к стойким функциональным нарушениям, ухудшающим качество жизни [3]. По данным И.Н. Пиксина и соавт. (2017), у 77 % пациентов с полинодозным зобом обнаруживают увеличение ЩЖ с развитием компрессионного синдрома, что служит показанием к оперативному вмешательству. Значительный размер органа

усложняет техническую сторону оперативного вмешательства и увеличивает количество интра- и послеоперационных осложнений [4].

Единого взгляда на определение показаний к хирургическим вмешательствам у больных с синдромом компрессии нет. Н.И. Пиксин и соавт. (2014) предлагают оценивать коэффициент обтурации верхней грудной апертуры, полученный по данным компьютерной томографии органов шеи и средостения у больных зобом шейно-загрудинной локализации [5]. А.В. Гостимский и соавт. (2019) рекомендуют использовать спирометрию для определения сроков операции при заболеваниях ЩЖ, осложненных сдавлением трахеи [1]. В ряде исследований проведена стратификация тяжести компрессионного синдрома, основанная на результатах оценки клинической симптоматики и

данных инструментальных методов диагностики [6–8].

Тем временем объективные критерии компрессионного синдрома, позволяющие определять тактику лечения и обосновать решение о необходимости выполнения оперативного вмешательства, пока не разработаны. Таким образом, проблема оказания хирургической помощи больным с заболеваниями ЩЖ, сопровождаемыми синдромом компрессии, не решена.

Цель исследования – определить критерии компрессионного синдрома при увеличении объема щитовидной железы по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей шеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили дооперационные магнитно-резонансные томограммы 62 пациентов с нормальным объемом ЩЖ (1-я группа) и 89 – с тиреомегалией, обусловленной многоузловым коллоидным зобом, аутоимунным тиреоидитом, диффузным и диффузно-узловым токсическим зобом (2-я группа). Возраст пациентов колебался от 37 до 75 лет. В исследование были включены пациенты с объемом ЩЖ 100 см³ и более.

Критерии включения: наличие зоба 2-й степени (ВОЗ, 2001) с поражением обеих долей, клинические (чувство сдавления в области шеи, дисфагия, затруднение дыхания, голосовая дисфункция), ультразвуковые (девиация и изменение размерных параметров трахеи, пищевода, сосудов шеи), трахеоскопические (отдавливание стенки трахеи извне) и эзофагоскопические (отдавливание стенки пищевода извне) признаки компрессии.

МРТ мягких тканей шеи выполняли на аппарате Siemens Magnetom Harmony 1T. Изображения оценивали с использованием программы RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3.

На магнитно-резонансных томограммах мягких тканей шеи у пациентов с полинодозным зобом в режимах, взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях с жироводавлением /T2-FS/, визуализировали структуры шеи на уровне C5 – Th1.

Анализ томограмм производили в скелетотопической привязке среза. За нулевой уровень принимали передний бугорок первого шейного позвонка. Отсчет вели от краниального к каудальному направлению. Через центр позвонка, принятого за точку отсчета, проводили две взаимно-перпендикулярные оси ординат, и положение любой точки в пространстве описывали их координатами.

При изучении аксиальных томографических срезов измеряли ширину, высоту, переднезадний размер долей и перешейка щитовидной железы, смещение трахеи, пищевода, сонной артерии, яремной вены, расстояние между задней поверхностью долей щитовидной железы до пищевода, от боковых поверхностей долей щитовидной железы до сонной артерии, яремной вены, грудно-ключично-сосцевидных мышц. Изучали взаимоотношения ЩЖ с гортанью, трахеей, пищеводом, сосудистым пучком, степень их смещения относительно осей ординат. Полученные результаты оценивали путем сравнения количественных данных пациентов первой и второй групп, а также с результатами ультразвукового исследования и интраоперационных наблюдений. Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия. Компрессионный синдром подтвержден интраоперационно.

Дифференцирующую информативность полученных количественных параметров характеризовали мерой Кульбака. Расчет производили вручную по формулам [9; 10]. Построение моделей оценки компрессии проводили в соответствии с методикой неоднородной последовательной процедуры распознавания образов. Информативность

параметра более 0,5 позволяла признать его информативным и включить в диагностическую систему (перечень параметров, суммирование информативности которых, позволяет определить наличие или отсутствие компрессионного синдрома).

Полученные результаты обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.1 с использованием критерия Стьюдента (t), хи-квадрат (χ^2). Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке аксиальных томографических срезов шеи в обеих группах получили следующие количественные показатели, представленные в табл. 1.

Исследование дифференциальной информативности позволило из первоначального набора количественных параметров отобрать наиболее значимые. Информативные параметры компрессионного синдрома представлены в табл. 2.

Таблица 1

Количественные топографо-анатомические параметры щитовидной железы по данным магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи

Показатель	Пациенты с нормальным объемом щитовидной железы ($n = 62$), 1-я группа, $M \pm m$, см	Пациенты с тиреомегалией ($n = 89$), 2-я группа, $M \pm m$, см
Ширина правой доли	$1,29 \pm 0,5$	$4,1 \pm 1,2$
Ширина левой доли	$1,37 \pm 0,44$	$3,9 \pm 0,83$
Ширина перешейка	$1,20 \pm 0,27$	$1,5 \pm 0,7$
Переднезадний размер правой доли	$2,36 \pm 0,78$	$3,9 \pm 0,75$
Переднезадний размер левой доли	$2,59 \pm 0,64$	$4,8 \pm 1,6$
Переднезадний размер перешейка	$0,5 \pm 0,12$	$1,4 \pm 0,23$
Переднезадний размер трахеи	$2,14 \pm 0,21$	$1,9 \pm 0,32$
Ширина трахеи	$2,06 \pm 0,32$	$1,2 \pm 0,21$
Переднезадний размер пищевода	$0,8 \pm 0,21$	$0,7 \pm 0,22$
Ширина пищевода	$1,49 \pm 0,32$	$0,8 \pm 0,23$
Диаметр правой сонной артерии	$0,8 \pm 0,21$	$0,6 \pm 0,16$
Диаметр левой сонной артерии	$0,83 \pm 0,22$	$0,5 \pm 0,12$
Диаметр правой яремной вены	$1,1 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,36$
Диаметр левой яремной вены	$1,24 \pm 0,36$	$0,7 \pm 0,13$
Толщина грудино-подъязычной мышцы	$0,54 \pm 0,11$	$0,3 \pm 0,1$
Толщина грудино-щитовидной мышцы	$0,67 \pm 0,14$	$0,21 \pm 0,2$
Толщина правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы	$1,2 \pm 0,41$	$0,68 \pm 0,26$
Толщина левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы	$1,17 \pm 0,24$	$0,7 \pm 0,23$
Расстояние от задней поверхности правой доли ЩЖ до пищевода	$0,25 \pm 0,06$	$0,92 \pm 0,31$
Расстояние от задней поверхности левой доли ЩЖ до пищевода	$0,3 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,3$
Расстояние от боковой поверхности правой доли до правой сонной артерии	$0,2 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,47$
Расстояние от боковой поверхности левой доли до левой сонной артерии	$0,31 \pm 0,051$	$0,7 \pm 0,15$
Расстояние от боковой поверхности левой доли до левой яремной вены	$0,52 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,29$
Расстояние от боковой поверхности правой доли до правой яремной вены	$0,89 \pm 0,34$	$1,78 \pm 0,65$

Окончание табл. 1

Показатель	Пациенты с нормальным объемом щитовидной железы ($n = 62$), 1-я группа, $M \pm m$, см	Пациенты с тиреомегалией ($n = 89$), 2-я группа, $M \pm m$, см
Расстояние от передней поверхности правой доли ЩЖ до правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы	$0,63 \pm 0,21$	$0,3 \pm 0,21$
Расстояние от передней поверхности левой доли ЩЖ до левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы	$0,60 \pm 0,14$	$0,23 \pm 0,17$
Расстояние от задней поверхности правой доли ЩЖ до фронтальной плоскости	$1,79 \pm 0,63$	$0,6 \pm 0,22$
Расстояние от задней поверхности левой доли ЩЖ до фронтальной плоскости	$1,81 \pm 0,35$	$0,78 \pm 0,32$
Расстояние от правой боковой доли до срединной сагиттальной плоскости	$1,20 \pm 0,19$	$0,9 \pm 0,31$
Расстояние от левой боковой доли до срединной сагиттальной плоскости	$1,17 \pm 0,24$	$0,7 \pm 0,21$

Примечание: * – $p < 0,05$ для сравниваемых групп больных.

Таблица 2

Прогностическая таблица информативности и диагностических коэффициентов критериев компрессионного синдрома

Фактор риска	Информативность фактора (I)	Градации фактора	Значение ДК
Смещение трахеи кзади до 1,28 см	15,4	Наличие фактора Отсутствие фактора	+12 –7
Угловое смещение трахеи от 17,5° до 37,6°	12,3	Наличие фактора Отсутствие фактора	+11 –8
Смещение сосудистого пучка латерально от срединной линии с одной из сторон на 2,0 см и более	8,2	Наличие фактора Отсутствие фактора	+9 –5
Смещение сонной артерии кзади до 1,47 см	7,4	Наличие фактора Отсутствие фактора	+7 –5
Увеличение расстояния между сонной артерией и яремной веной на 0,4 см и более	6,9	Наличие фактора Отсутствие фактора	+6 –3
Сужение трахеи на 0,99 см и более	6,2	Наличие фактора Отсутствие фактора	+5 –2
Сужение трахеи до 0,4 см	5,4	Наличие фактора Отсутствие фактора	+4 0
Уменьшение поперечного размера пищевода до 1,1 см	3,2	Наличие фактора Отсутствие фактора	+3 –1
Смещение гортани кзади до 1,65 см	2,7	Наличие фактора Отсутствие фактора	+2 0
Уменьшение переднезаднего размера коротких мышц шеи на 0,7 см и более	2,6	Наличие фактора Отсутствие фактора	+2 –1

Для оценки сочетанного влияния и вклада каждого параметра на вероятность наличия компрессионного синдрома проведен многофакторный анализ. Помимо рассчитанных показателей информативности

каждого параметра, диагностических коэффициентов, выраженных в целых числах со знаком (+) или (–), определены диагностические пороги вероятности наличия компрессии у пациентов с патологией ЩЖ. Он

определялся суммой диагностических коэффициентов всех параметров и был равен 29, то есть пациентов с суммой диагностических коэффициентов 29 и более следует относить к группе с компрессионным синдромом. Суммирование диагностических коэффициентов по каждому из параметров позволяет рассчитать сумму, соотношение которой с величинами диагностических порогов позволяет верифицировать наличие или отсутствие компрессионного синдрома с заданной вероятностью. Для этого рассчитаны диагностические пороги:

- наличие компрессионного синдрома – от 29 до 61 и >;
- отсутствие компрессионного синдрома – от 25 до –32 и <;
- интервал диагностической неопределенности – от 26 до 28.

Пациенты с суммой диагностических коэффициентов от 61 и выше могут быть включены в группу с синдромом компрессии органов шеи с вероятностью 95 %. Диагностические пороги пациентов с суммой ДК от –32 баллов и менее будут относиться к группе без компрессии с вероятностью 95 %. Интервал диагностического коэффициента от 29 до 61 соответствует наличию компрессионного синдрома с вероятностью от 94 до 55 % соответственно. При диагностическом коэффициенте в интервале от 25 до –32 вероятность наличия сдавления органов шеи составляет от 5 до 45 %. Пациенты с суммами диагностических коэффициентов от 26 до 28 не попадают в пределы установленных порогов и находятся в зоне «диагностической неопределенности», что предполагает динамическое наблюдение (получено положительное решение о выдаче патента на изобретение № 2022103623/14 (007681)).

В исследовании не всегда определялась корреляция между объемом ЩЖ и наличием признаков компрессии органов шеи, что, возможно, связано с разнонаправленным

ростом ткани ЩЖ. По результатам подсчетов такие пациенты, как правило, попадали в группу диагностической неопределенности, что предполагало динамическое наблюдение за пациентом.

Murat Binar и соавт. (2019) также исследовали взаимосвязь между объемом ЩЖ и степенью сужения трахеи, независимо от клинической симптоматики, путем построения трехмерной модели по данным компьютерной томографии головы и шеи [11]. Было произведено изучение 163 томограмм. Для оценки степени сдавления трахеи использовали формулу, по которой оценивали отношение минимальной площади сечения трахеи к максимальной. Средний показатель компрессии трахеи составил 15 %. Пациенты с большим объемом ЩЖ имели коэффициент сдавления более 15 %. Кроме того, исследование продемонстрировало, что небольшие объемы ЩЖ могут приводить к значительному ее сужению. В связи с этим степень тяжести компрессионного синдрома не всегда коррелирует с объемом щитовидной железы.

При расчете показателей информативности представленного метода получили следующие показатели:

- чувствительность – 89 %;
- специфичность – 76 %;
- прогностическая ценность положительного результата – 79 %;
- прогностическая ценность отрицательного результата – 87,3 %;
- точность – 83 %.

Полученные значения позволяют использовать его в качестве дополнения к общепринятым методам обследования пациентов с увеличенным объемом щитовидной железы.

Выводы

Таким образом, использование предлагаемого способа оценки компрессионного синдрома при увеличении объема щитовид-

ной железы с выявлением и суммированием количественных параметров компрессии органов шеи позволяет с точностью до 95 % выявлять наличие или отсутствие компрессионного синдрома у пациентов с патологией щитовидной железы. Кроме того, появилась возможность объективизировать диагностику компрессионного синдрома и обосновать лечебную тактику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Селиханов Б.А., Лисовский О.В. Ургентные операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией органов шеи и средостения. Вестник Российской военно-медицинской академии 2019; S1: 60–63.
2. Zheng R., Rios-Diaz A.J., Thibault D.P., Crispo J.A.G., Willis A.W., Willis A.I. A contemporary analysis of goiters undergoing surgery in the United States. *Am J Surg*. 2020; 220 (2): 341–348.
3. Roman B.R., Randolph G.W., Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48 (1): 125–141.
4. Пиксин Н.И., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Голубев А.Г., Пряников И.Р. Стратификация тяжести компрессионного синдрома у больных зобом. Вестник новых медицинских технологий 2017; 3: 158–163.
5. Пиксин И.Н., Любичский А.В., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Голубев А.Г., Кечайкин А.Н. Компрессионный синдром при заболеваниях щитовидной железы и способы его коррекции. Медицинский альманах 2014; 3 (33): 143–145.
6. Высоцкий А.Г., Сидоренко Ю.А., Гольмамедов С.И. и др. Критерии оценки синдрома шейно-медиастинальной компрессии при патологии щитовидной железы. Украинский журнал хирургии 2010; 1: 44–46.
7. Binar M., Serindere M., Bozlar U., Karabatay S., Demirkapi S., Aydin U., Gokgoz M., Tasar M., Gerek M. Determining the Thyroid Gland Volume Causing Tracheal Compression: A Semiautomated 3D CT Volumetry Study. *Medicina* (Kaunas). 2019; 55 (5).
8. Thusoo T.K., Gupta U., Kochhar K., Hira H.S. Upper airway obstruction in patients with goiter studies by flow volume loops and effect of thyroidectomy. *World J Surg*. 2000; 24 (12): 1570–1572.
9. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных; Программный комплекс ОМИС. СПб.: Политехника 1999; 191.
10. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина 1969; 29.

REFERENCES

1. Gostimsky A.V., Romanchishen A.F., Selikhanov B.A., Lisovsky O.V. Urgent surgery for diseases of the thyroid gland, complicated by compression of the neck and mediastinum. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2019; S1: 60–63 (in Russian).
2. Zheng R., Rios-Diaz A.J., Thibault D.P., Crispo J.A.G., Willis A.W., Willis A.I. A contemporary analysis of goiters undergoing surgery in the United States. *Am J Surg* 2020; 220 (2): 341–348.
3. Roman B.R., Randolph G.W., Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48 (1): 125–141.
4. Piksin N.I., Davydkin V.I., Vilkov A.V., Golubev A.G., Pryanikov I.R. Stratification of the severity of compression syndrome in patients with goiter. *Bulletin of new medical technologies* 2017; 3: 158–163 (in Russian).
5. Piksin I.N., Lyubitsky A.V., Davydkin V.I., Vilkov A.V., Golubev A.G., Kechaikin A.N. Compression syndrome in diseases of the thy-

roid gland and methods of its correction. *Medical almanac* 2014; 3 (33): 143–145 (in Russian).

6. Vysotsky A.G., Sidorenko Yu.A., Gyulmedov S.I. et al. Criteria for assessing the syndrome of cervical-mediastinal compression in thyroid pathology. *Ukrainian Journal of Surgery* 2010; 1: 44–46 (in Russian).

7. Binar M., Serindere M., Bozlar U., Karabatay S., Demirkapi S., Aydin U., Gokgoz M., Tasar M., Gerek M. Determining the Thyroid Gland Volume Causing Tracheal Compression: A Semiautomated 3D CT volumetry study. *Medicine (Kaunas)* 2019; 55 (5).

8. Thusoo T.K., Gupta U., Kochhar K., Hira H.S. Upper airway obstruction in patients with goiter studies by flow volume loops and effect of thyroidectomy. *World J Surg* 2000; 24 (12): 1570–1572.

9. Genkin A.A. New information technology for medical data analysis; OMIS software package. Saint Petersburg: Polytechnic 1999; 191 (in Russian).

10. Gubler E.V., Genkin A.A. Application of nonparametric statistics criteria to assess differences between two groups of observations in biomedical research. Moscow: Medicine 1969; 29 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 08.09.2023

Принята к публикации: 22.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Жирнова, А.С. Оценка компрессионного синдрома при увеличении объема щитовидной железы / А.С. Жирнова, О.М. Абрамзон, С.Н. Лященко // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 30–37. DOI: 10.17816/pmj40530-37

Please cite this article in English as: Zhirnova A.S., Abramzon O.M., Lyashchenko S.N. Assessment of compression syndrome with increase in thyroid gland volume. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 30–37. DOI: 10.17816/pmj40530-37

Научная статья

УДК 616.98: 578.834.1]: 312.6 (470.53-25)

DOI: 10.17816/pmj40538-48

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19 МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СОВОКУПНОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ПЕРМИ

Т.М. Репин*, И.В. Фельдблум, М.Ю. Девятков

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

COMPARATIVE ASSESSMENT OF COVID-19 INCIDENCE AMONG HEALTHCARE WORKERS AND GENERAL POPULATION IN THE CITY OF PERM

T.M. Repin*, I.V. Feldblyum, M.Yu. Devyatkov

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

Цель. Сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 медицинских работников и населения в целом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости COVID-19 медицинских работников и совокупного населения по данным официальной статистики центра гигиены и эпидемиологии в г. Перми за 2020–2022 гг. с использованием эпидемиологического описательно-оценочного метода.

Результаты. Показатели заболеваемости медицинских работников в довакцинальный период превышали таковые среди совокупного населения в 3,4 раза. В период массовой иммунизации на фоне циркуляции штамма «Дельта» наблюдалось снижение интенсивности эпидемического процесса в обеих группах при сохранении тенденции к росту заболеваемости. Появление варианта «Омикрон» привело к взрывному росту заболеваемости как среди медицинских работников, так и среди совокупного населения с последующей тенденцией к снижению. Заболеваемость медицинских работников женского пола превышала заболеваемость мужчин в 1,3 раза. В структуре заболевших медицинских работников

© Репин Т.М., Фельдблум И.В., Девятков М.Ю., 2023

тел. +7 982 483 69 26

e-mail: timashrepin@yandex.ru

[Репин Т.М. (*контактное лицо) – аспирант 3-го года обучения кафедры эпидемиологии и гигиены, ORCID: 0000-0002-3826-7734; Фельдблум И.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены, ORCID: 0000-0003-4398-5703; Девятков М.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, ORCID: 0000-0001-8985-6822].

© Repin T.M., Feldblyum I.V., Devyatkov M.Yu., 2023

tel. +7 982 483 69 26

e-mail: timashrepin@yandex.ru

[Repin T.M. (*contact person) – third-year postgraduate student, Department of Epidemiology and Hygiene, ORCID: 0000-0002-3826-7734; Feldblyum I.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene, ORCID: 0000-0003-4398-5703; Devyatkov M.Yu – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene, ORCID: 0000-0001-8985-6822].

наибольший удельный вес составили лица в возрасте 36–59 лет. Доля заболевших в группе 18–36 лет и 60 и старше составила соответственно 24,7 и 20,0 %. Аналогичная гендерная и возрастная структура заболеваемости наблюдалась и среди совокупного населения. Заболеваемость врачей превышала заболеваемость медицинских сестер и младшего медицинского персонала.

Выводы. Установлено, что интенсивность эпидемического процесса COVID-19 среди медицинских работников достоверно превышает таковую среди совокупного населения при схожести качественных проявлений эпидемического процесса.

Ключевые слова. Заболеваемость, медицинские работники, COVID-19, эпидемический процесс, совокупное население.

Objective. To compare the incidence of COVID-19 among healthcare workers and the general population.

Materials and methods. A retrospective analysis of COVID-19 incidence among healthcare workers and the general population was conducted using official statistics from the Center of Hygiene and Epidemiology in Perm (Russia) for the period of 2020–2022. An epidemiological descriptive and analytical method was used.

Results. During the pre-vaccination period, the disease incidence among healthcare workers exceeded that of the general population by 3.4 times. During the mass immunization period against the background of Delta strain circulation, there was a reduction in the severity of the epidemic process in both groups, while maintaining a trend towards an illness increase. When the Omicron strain appeared, there was revealed an explosive growth in the sickness rate among both healthcare workers and the general population, which was followed by a subsequent decline. Female healthcare workers had an illness rate 1.3 times higher than males. Among the afflicted healthcare workers, those aged 36–59 constituted the largest proportion. The share of infected in the group of 18–36 years and those of 60 and above was 24.7 % and 20.0 %, respectively. A similar gender and age structure of the disease was observed in the general population. The disease rate among doctors exceeded that of nurses and other medical personnel.

Conclusions. It has been established that the severity of COVID-19 epidemic process among healthcare workers reliably exceeds that of the entire population with the similarity of qualitative manifestations of the epidemic process.

Keywords. Disease incidence, healthcare workers, COVID-19, epidemic process, general population.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 явилась беспрецедентным вызовом всему мировому медицинскому сообществу и потребовала быстрой разработки средств профилактики, диагностики и лечения данной инфекции. Пандемия, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, характеризовалась длительным волнообразным течением. При этом в каждом регионе эпидемический процесс имел ряд особенностей, что определялось целым рядом факторов, таких как уровень развития экономики, устройство системы здравоохранения, этническо-культурные особенности, менталитет, а также объем и качество превентивных мероприятий, позволяющих сдерживать распространение новой коронавирусной инфекции [1].

Первые случаи инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на территории России были зарегистрированы 31 января 2020 г., когда заболеваемость регистрировалась уже в 190 странах. По итогам 2020 г. показатель заболеваемости составил уже 3384,5 на 100 тыс. населения. Заболеваемость характеризовалась равномерным распределением по полу и возрасту [2; 3]. Однако четко определились группы риска тяжелого клинического течения, куда вошли пациенты с сопутствующими заболеваниями: артериальная гипертензия, сахарный диабет, лица с избыточной массой тела, пожилые [4; 5].

Одной из основных групп риска активного вовлечения в эпидемический процесс явились медицинские работники. По данным литературы более 50 % медицинских работ-

ников подверглись заражению SARS-CoV-2 во время выполнения своих служебных обязанностей [6].

За период пандемии была накоплена достаточно убедительная доказательная база, касающаяся профилактики инфицирования вирусом SARS-CoV-2 медицинских работников. Как отмечают авторы, последствия COVID-19 оказывают негативный эффект не только на здоровье и благополучие медицинских работников, но и на саму систему здравоохранения [7; 8]. На сегодняшний день опубликовано много отечественных и зарубежных работ по характеристике заболеваемости как населения в целом, так и медицинских работников в частности [9; 10]. Между тем в отечественной литературе мы не встретили работ по сравнительной оценке проявлений эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции среди населения в целом и медицинских работников как основной группы риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в период пандемии.

Цель исследования – сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 медицинских работников и совокупного населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ заболеваемости COVID-19 проведен по данным официальной статистики центра гигиены и эпидемиологии в г. Перми за 2020–2022 гг. с использованием эпидемиологического описательно-оценочного метода. Изучены основные проявления эпидемического процесса (интенсивность, динамика многолетняя и годовая, возрастная, гендерная и профессиональная структура) COVID-19 среди медицинских работников и совокупного населения. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского

университета имени Е.А. Вагнера. Для статистической обработки полученных данных использованы параметрические методы исследования – t -критерий Стьюдента, средние значения. Средние выборочные значения количественных признаков представлены в виде $M \pm 1,96m$, где M среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка. Расчеты проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2016 и программ и SPSS 26.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый случай заболевания COVID-19 на территории г. Перми был зарегистрирован у гражданина, прибывшего из Франции, который почувствовал себя плохо и обратился за медицинской помощью 11.03.2020, и уже 14.03.2020 ему был подтвержден диагноз COVID-19. С этого момента наблюдается интенсивное развитие эпидемического процесса на территории с активным вовлечением медицинских работников.

На конец марта 2020 г. показатели заболеваемости медицинских работников и совокупного населения составили $3,7 \pm 7,2$ и $2,07 \pm 0,8$ на 100 тыс. соответствующего контингента ($t = 0,44$; $p = 0,6$). В апреле 2020 г. произошел интенсивный рост заболеваемости как среди медицинских работников (100 против одного случая в марте), так и среди населения в целом (642 случая против 23). Полученные результаты согласуются с данными отечественной литературы, характеризующими эпидемический процесс на других территориях Российской Федерации [11–13]. Годовая динамика заболеваемости COVID-19 медицинских работников и совокупного населения г. Перми за 2020–2022 гг. представлена на рис. 1.

В динамике развития эпидемического процесса COVID-19 можно выделить три периода.

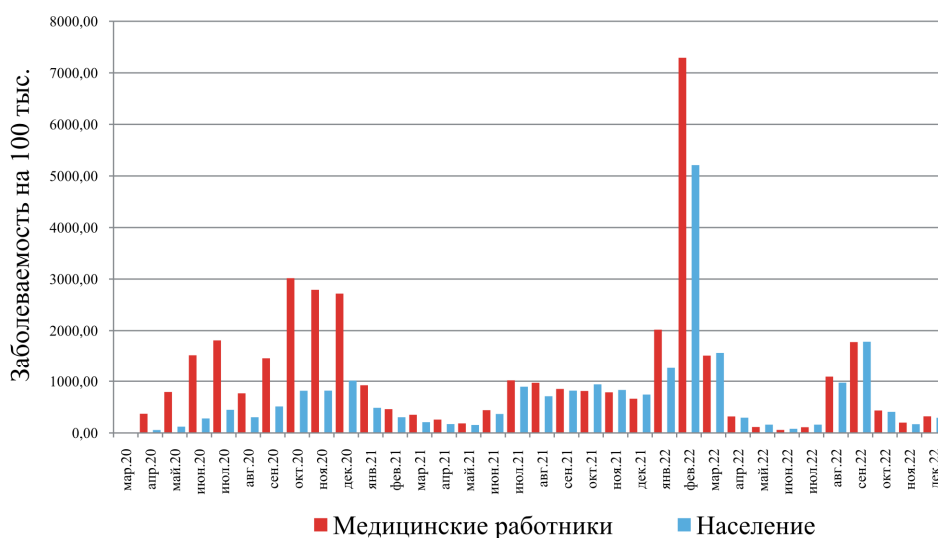


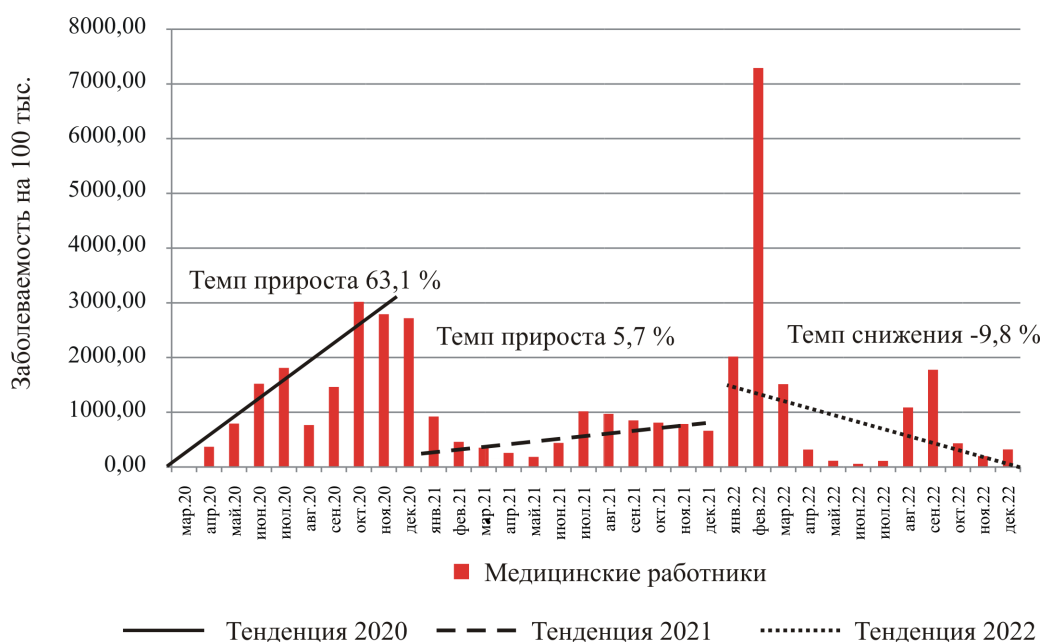
Рис. 1. Годовая динамика заболеваемости COVID-19 населения и медицинских работников г. Перми за 2020–2022 гг.

В период с апреля 2020 г. по декабрь 2020 г. при циркуляции штамма «Альфа» (ранее известного как «британский», B.1.1.7) и отсутствии вакцинопрофилактики наблюдалась тенденция заболеваемости к росту как среди медицинских работников, так и среди населения в целом. Заболеваемость медицинских работников и совокупного населения по итогам 2020 г. составила $15259,26 \pm 428,9$ против $4385,41 \pm 37,6$ на 100 тыс. соответственно ($t = 49,5$; $p = 0,001$). Среднемесячный темп прироста заболеваемости медицинских работников был значительно ниже, чем совокупного населения, и составил по итогам 2020 г. соответственно 63,1 и 213 % (рис. 2).

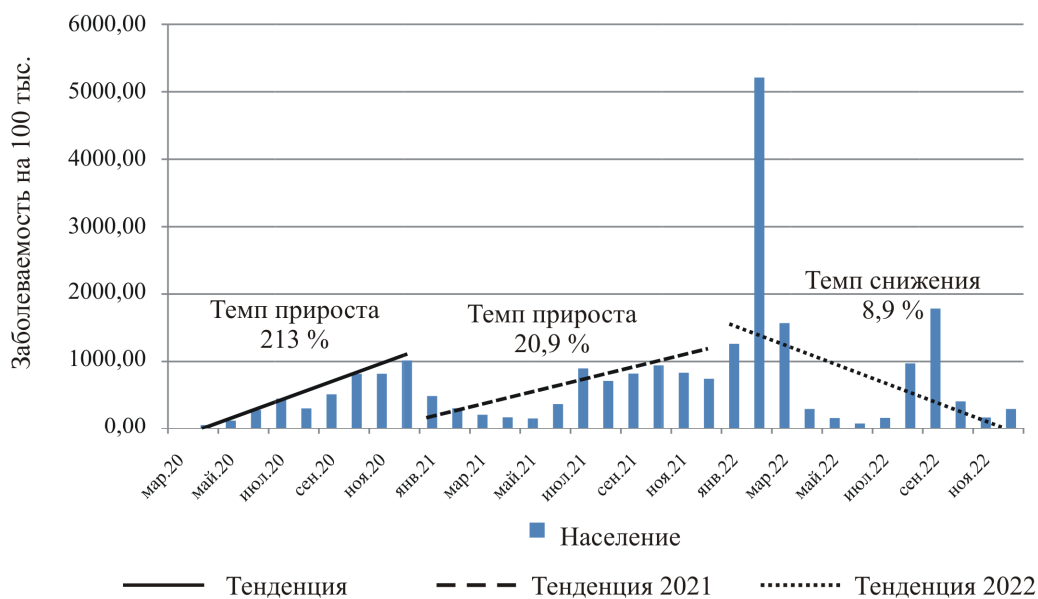
В январе 2021 г. заболеваемость медицинских работников, как и населения в целом, снизилась. Среднемесячный показатель в период с января по декабрь 2021 г. составил $7718,52 \pm 318,3$ и $6654,2 \pm 46,04$ на 100 тыс. соответственно ($t = 6,49$; $p = 0,001$). При этом тенденция заболеваемости к росту, как среди медицинских работников, так и совокупного населения, сохранилась. Темп прироста заболеваемости совокупного насе-

ления по-прежнему был в 3,6 раза выше, чем у медицинских работников, – 20,9 и 5,7 % соответственно (рис. 2). Снижение интенсивности эпидемического процесса в январе 2021 г., как среди медицинских работников, так и среди совокупного населения, обусловлено, формированием популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в результате накопления числа переболевших, перенесших инapparантную форму инфекции и иммунизации (18 января 2021 г. в РФ была запущена кампания вакцинации против COVID-19 с приоритетной вакцинацией медицинских работников) [14].

Более выраженное снижение интенсивности эпидемического процесса COVID-19 в когорте медицинских работников обусловлено более высоким уровнем заболеваемости в предыдущий период (15 259,26 на 100 тыс. против 4385,41 среди населения), более высоким охватом медицинских работников профилактическими прививками (70,7 против 53,2 %) и, как следствие, более высоким уровнем серопревалентности в данной группе по сравнению с населением в целом (92 против 69 % среди населения) [15; 16].



а



б

Рис. 2. Тенденции заболеваемости медицинских работников (а) и совокупного населения (б) в различные периоды развития пандемии

В январе 2022 г. произошел взрывной рост заболеваемости медицинских работников и совокупного населения, обусловленный формированием нового варианта вируса SARS-CoV-2 – «Омикрон» B.1.1.529, который приобрел более высокую контагиозность и способность уклоняться от иммунного ответа. В период активной циркуляции штамма «Омикрон», с января по март 2022 г., наблюдались более выраженные различия в интенсивности эпидемического процесса среди медицинских работников по сравнению с населением в целом: $10825,93 \pm 370,5$ против $8043,3 \pm 50,1$ на 100 тыс. соответственно ($t = 14,58$; $p = 0,001$). Заболеваемость медицинских работников и населения в целом за 2022 г. составила $15251,85 \pm 428,6$ против $12382,1 \pm 60,7$ на 100 тыс. соответственно ($t = 12,99$; $p = 0,001$). Следует заметить, что в период с апреля 2022 г. как в когорте медицинских работников, так и среди населения в целом наблюдалась выраженная тенденция заболеваемости к снижению. Среднемесячный темп снижения заболеваемости медицинских работников и населения за 2022 г. составил $-9,8$ и $-8,9$ % соответственно. В августе-сентябре 2022 г. зарегистрирован подъем заболеваемости COVID-19 медицинских работников и совокупного населения. Показатели заболеваемости составили $1425,99 \pm 144,31$ против $1306,16 \pm 21,39$ соответственно ($t = 0,82$; $p = 0,4$). Данный подъем заболеваемости был обусловлен, согласно данным сайта CoVariants (<https://covariants.org/>), формированием в Российской Федерации и всем мире варианта «Омикрон» BA.5, который приобрел еще более высокую контагиозность и способность уклоняться от иммунной защиты организма.

Оценка распределения заболеваемости медицинских работников г. Перми по гендерному признаку выявила более высокие показатели среди женщин – $432,75 \pm 14,6$ против $337,06 \pm 21,3$ на 1000 среди мужчин

($t = 11,08$; $p = 0,001$), что согласуется с результатами исследований ЦНИИЭ Роспотребнадзора [17].

В структуре заболевших медицинских работников наибольший удельный вес (55,2 %) составили лица в возрасте 36–59 лет, второе место заняли лица от 18–35 лет с экстенсивным показателем 24,7 %, третье место заняли лица в возрасте от 60 лет и старше с показателем 20,0 %.

Аналогичная возрастная структура заболеваемости COVID-19 наблюдалась и среди совокупного населения, где экстенсивные показатели в возрастных группах от 18–35 лет, 36–59 лет и 60 лет и старше составили 29,3; 32,8; 16,3 % соответственно.

Выявлены значимые статистические различия в заболеваемости COVID-19 врачей, медицинских сестер и младшего медицинского персонала (рис. 3).

Заболеваемость врачей составила $715,88 \pm 11,37$ на 1000 и превышала заболеваемость медицинских сестер – $671,74 \pm 9,9$ ($t = 3,84$; $p = 0,001$) и младшего медицинского персонала – $412,51 \pm 35,18$ ($t = 16,36$; $p = 0,001$). Выявленная нами закономерность не согласуется с данными зарубежных исследований, согласно которым наиболее высокие показатели заболеваемости регистрировались в группе медицинских сестер [18; 19].

Мы полагаем, что различия в характеристике групп риска в РФ и в странах ЕС связаны с различиями в должностных обязанностях врачей и медицинских сестер. На западе появилась тенденция повышения квалификации среднего медицинского персонала, позволяющая врачам делегировать часть своих функций медицинским сестрам [20].

Оценка заболеваемости врачей различных специальностей выявила, что при отсутствии различий в показателях заболеваемости хирургов, анестезиологов, инфекционистов и педиатров, заболеваемость терапевтов достоверно превышала таковую среди врачей

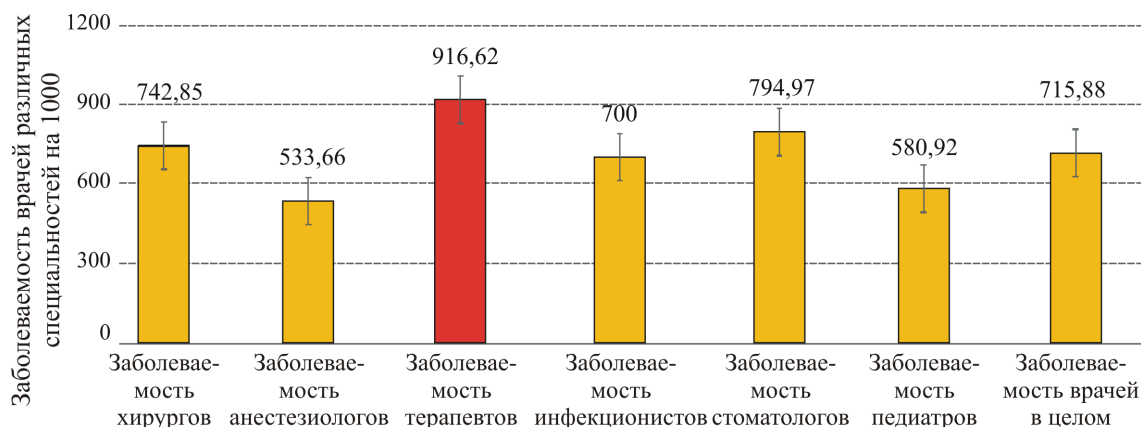


Рис. 3. Заболеваемость COVID-19 врачей различных специальностей на территории г. Перми за 2020–2022 гг.

в целом (рис. 3). Показатель заболеваемости врачей терапевтического профиля составил $916,62 \pm 11,86$, превысив заболеваемость врачей в целом на 28,04 % ($t = 24,06$; $p = 0,001$). Высокий уровень заболеваемости (второе рейтинговое место) отмечался и у врачей-стоматологов – $794,97 \pm 35,86$ что обусловлено особенностями их профессиональной деятельности (непосредственная близость к выходным воротам возбудителя инфекции, использование специализированного стоматологического оборудования, способного генерировать аэрозоль) [21; 22].

Выводы

1. Заболеваемость медицинских работников в динамике развития пандемии COVID-19 характеризовалась более высоким уровнем заболеваемости по сравнению с совокупным населением.

2. Более высокие показатели заболеваемости, как среди медицинских работников, так и совокупного населения, регистрировались среди женщин.

3. Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости как медицинских работников, так и совокупного населения зарегистрирован у лиц в возрасте 36–59 лет. Доля лиц в возрасте 60 лет и старше составила 20,0 %.

4. Заболеваемость врачей достоверно превышала таковую у медицинских сестер и младшего медицинского персонала.

Библиографический список

1. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: Особенности течения эпидемиологического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противозидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций 2020; 2: 6–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-12

2. Твердохлебова Т.И., Ковалёв Е.В., Карпущенко Г.В., Литовко А.Р., Ненадская С.А., Агафонова В.В., Рындич А.А., Суладзе А.Г., Колтаков Д.С., Долгова Н.Н., Алексанина Н.В., Алешикина А.В., Алешикин Г.С., Денисенко В.В. Некоторые эпидемиологические аспекты новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области. Инфекционные болезни 2020; 18 (3): 21–29. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-21-29

3. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции

(COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Проблемы особо опасных инфекций 2020; 1: 6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13

4. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. European Respiratory Journal 2020; 5. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020

5. Sara Tebrania, Anna Killander, Per Åstrand, Jan Jakobsson, Patrik Gille-Johnson. Risk factors for death in adult COVID-19 patients: Frailty predicts fatal outcome in older patients. International Journal of Infectious Diseases 2021; 102: 415–421.

6. Меишкова Н.А. Заражение медицинских работников коронавирусной инфекцией, профессиональные заболевания и смертность от COVID-19 (аналитический обзор). Охрана труда и социальное страхование 2021; 2: 10–19.

7. Jung Yoo, Park E.S., Jung S.J., Kim Yi., Choi Ji., Kim H.K. Protecting healthcare workers against COVID-19 at a major teaching hospital in Seoul, Korea. Yonsei Med J. 2020; 61 (7): 631–634.

8. Chow R., Dana T., Buckley D.I., Self S., Fu R., Totten A.M. Epidemiology and risk factors of coronavirus infection among health care workers. Ann Intern Med. 2020; 173: 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632

9. Gómez-Ochoa S.A., Franco O.H., Rojas L.Z., Raguindín P.F., Roa-Díaz Z.M., Wyssmann B.M., Guevara S.L.R., Echeverría L.E., Glisic M., Muka T. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. Am J Epidemiol. 2021; 190 (1): 161–175. DOI: 10.1093/aje/kwaa191

10. Lin S., Deng X., Ryan I., Zhang K., Zhang W., Ogbaghare E., Gayle D.B., Shaw B. COVID-19 Symptoms and Deaths among Healthcare Workers, United States. Emerg Infect

Dis. 2022; 28 (8): 1624–1641. DOI: 10.3201/eid2808.212200

11. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Колосовская Е.Н., Кудрявцева Е.Н., Семененко Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В., Пшеничная Н.Ю., Каленская А.В., Яцышина С.Б., Шипулина О.Ю., Родионова Е.Н., Петрова Н.С., Соловьева И.В., Квасова О.А., Вершинина М.А., Мамошина М.В., Клушкина В.В., Корабельникова М.И., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Власенко Н.В., Остроушко А.А., Балмасов Е.С., Мосунов А.В. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт-Петербурге Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2021; 98 (5): 497–511. DOI: 10.36233/0372-9311-154

12. Карпова Л.С., Комиссаров А.Б., Столяров К.А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2023; 22 (2): 23–36. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36

13. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Балахонов С.В., Чеснокова М.В., Дубровина В.И., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Трухина А.Г., Пережогин А.Н., Пятидесятникова А.Б., Брюхова Д.Д., Киселева Н.О., Гефан Н.Г., Гаврилова О.В., Гаврилова Т.А., Ломоносова В.И., Тотолян А.А. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19. Проблемы особо опасных инфекций 2020; 3: 106–113. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113

14. Попова А.Ю. и др. Серопревалентность к SARS-CoV-2 среди населения Белгородской области на фоне эпидемии COVID-19. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2021; 11 (1): 18–24.

15. Фельдблюм И.В., Ретин Т.М., Девятков М.Ю., Вольдишmidt Н.Б., Шутова Т.В., Гилева М.А., Ковтун А.А. Коллективный иммунитет к SARS-COV-2 среди сотрудников медицинской организации стоматологиче-

ского профиля в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Профилактическая и клиническая медицина 2023; 1 (86): 46–53. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_1_46

16. Богородская Е.М., Котова Е.А. Организация противотуберкулезной работы в г. Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19. 2020 г. Под ред. проф. Е.М. Богородской. М.: МНПЦБТ 2021; 16–30.

17. Акимкин В.Г. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве. Проблемы особо опасных инфекций 2020; 3: 27–35.

18. Jeremias A., Nguyen J., Levine J., Pollack S., Engellenner W., Thakore A., Lucore C. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in a Tertiary Community Hospital. JAMA Intern. Med. 2020; 180: 1707–1709. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4214

19. Nienhaus A., Hod R. COVID-19 among Health Workers in Germany and Malaysia. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020; 17: 4881. DOI: 10.3390/ijerph17134881

20. Шейман И.М. и др. Кадровая политика в здравоохранении: сравнительный анализ российской и международной практики. Вопросы государственного и муниципального управления 2015; 1: 143–167.

21. Строганова А.Г., Амхадова М.А., Александрова О.Ю., Сойхер М.И., Сойхер М.Г., Еникеев А.М. Стоматологическая помощь гражданам Московской области в условиях пандемии COVID-19 (апрель – июнь 2020 г.). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021; 29 (спецвып.): 619–624. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-s1-619-624>

22. Meng L., Hua F., Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. J. Dent. Res. 2020; 99 (5): 481–487. DOI: 10.1177/0022034520932149

REFERENCES

1. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A., Karnaukhov I.G., Ivanova A.V., Shcherbakova S.A. Epidemiological Peculiarities of New Coronavirus Infection (COVID-2019). Communication 2: Peculiarities of epidemic process development in conjunction with performed anti-epidemic measures around the world and in the Russian Federation. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2020; (2): 6–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12 (in Russian).

2. Tverdokhlebova T.I., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Litovko A.R., Nenadskaya S.A., Agafonova V.V., Ryndich A.A., Suladze A.G., Kolkpakov D.S., Dolgova N.N., Aleksanina A.V., Aleshbukina A.V., Aleshbukin G.S., Denisenko V.V. Some epidemiological aspects of the new coronavirus infection (COVID-19) in Rostov region. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)* 2020; 18 (3): 21–29. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-21-29 (in Russian).

3. Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A., Karnaukhov I.G., Ivanova A.V., Shcherbakova S.A. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* 2020; 1: 6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13 Received 12.04.20. Accepted 15.04.20 (in Russian).

4. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *European Respiratory Journal* 2020; 5. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.

5. Sara Tebrania, Anna Killander, Per Åstrand, Jan Jakobsson, Patrik Gille-Johnson. Risk factors for death in adult COVID-19 patients: Frailty predicts fatal outcome in older patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 102: 415–421.

6. Mesbkov N.A. Zarazhenie medicinskih rabotnikov koronavirusnoj infekciej, profesional'nye zabolevaniya i smertnost' ot COVID-19 (analiticheskij obzor). *Occupational health and safety and social insurance* 2021; 2: 10–19 (in Russian).
7. Jung Yoo, Park E.S., Jung S.J., Kim Yi, Choi Ji, Kim H.K. Protecting healthcare workers against COVID-19 at a major teaching hospital in Seoul, Korea. *Yonsei Med J.* 2020; 61 (7): 631–634.
8. Chow R., Dana T., Buckley D.I., Self S., Fu R., Totten A.M. Epidemiology and risk factors of coronavirus infection among health care workers. *Ann Intern Med.* 2020; 173: 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632
9. Gómez-Ochoa S.A., Franco O.H., Rojas L.Z., Raguindin P.F., Roa-Díaz Z.M., Wyssmann B.M., Guevara S.L.R., Echeverría L.E., Glisic M., Muka T. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol.* 2021; 190 (1): 161–175. DOI: 10.1093/aje/kwaa191
10. Lin S., Deng X., Ryan I., Zhang K., Zhang W., Ogbaghare E., Gayle D.B., Shaw B. COVID-19 Symptoms and Deaths among Healthcare Workers, United States. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28 (8): 1624–1641. DOI: 10.3201/eid2808.212200
11. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Kolosovskaya E.N., Kudryavtceva E.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodelov D.V., Tivanova E.V., Pshechnichnaya N.Yu., Kalenskaya A.V., Yatsishina S.B., Shipulina O.Yu., Rodionova E.N., Petrova N.S., Solov'eva I.V., Kvasova O.A., Vershinina M.A., Mamoshina M.V., Klushkina V.V., Korabel'nikova M.I., Churilova N.S., Panasyuk Ya.V., Vlasenko N.V., Ostroushko A.A., Balmasov E.S., Mosunov A.V. Assessment of the COVID-19 epidemiological situation in St. Petersburg. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* 2021; 98 (5): 497–511. DOI: 10.36233/0372-9311-154
12. Karpova L.S., Komissarov A.B., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Pelikh M.Yu., Lioznov D.A. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2023; 22 (2): 23–36. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36 (in Russian).
13. Popova A.Yu., Ezblava E.B., Mel'nikova A.A., Balakhonov S.V., Chesnokova M.V., Dubrovina V.I., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Trukbina A.G., Perezhogin A.N., Pyatidesyatnikova A.B., Bryukhova D.D., Kiseleva N.O., Gefan N.G., Gavrilo O.V., Gavrilo T.A., Lomonosova V.I., Totolyan A.A. Experience in Studying Seroprevalence to SARS-CoV-2 Virus in the Population of the Irkutsk Region during COVID-19 Outbreak. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* 2020; 3: 106–113. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113 (in Russian).
14. Popova A.Yu., Ezblava E.B., Mel'nikova A.A., Oglezneva E.E., Krasnopyorov A.S., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Dyomin A.D., Kobrinets Zh.V., Cherskova A.Yu., Zhidkov V.A., Velitchenko D.A., Arbuzova T.V., Lomonosova V.I., Totolyan A.A. SARS-CoV-2 seroprevalence in population of Belgorod Region during COVID-19 epidemic. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2021; 1 (in Russian).
15. Feldblyum I.V., T.M. Repin, Devyatkov M.Yu., Vol'dshmidt N.B., Shutova T.V., Gileva M.A., Kovtun A.A. Collective immunity to SARS-COV-2 among employees of a dental medical organization during the new coronavirus infection pandemic. *Preventive and clinical medicine* 2023; 4 (86). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_1_eng (in Russian).
16. Bogorodskaya Ye.M., Kotova Ye.A. Organizatsiya protivotuberkuleznoy raboty v g. Moskve v period pandemii novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve v period pandemii COVID-19. 2020. Pod red. prof. Ye.M. Bogorodskoy. Moscow: MNPTSBT 2021; 16–30 (in Russian).

17. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodelov D.V., Tivanova E.V., Pshenichnaya N.Yu., Kalenskaya A.V., Yatsyshina S.B., Shipulina O.Yu., Rodionova E.N., Petrova N.S., Solov'eva I.V., Kvasova O.A., Verzhinina M.A., Mamoshina M.V., Klushkina V.V., Churilova N.S., Panasyuk Ya.V., Vlasenko N.V., Ostroushko A.A., Balmasov E.S., Mosunov A.V. Gender-Age Distribution of Patients with COVID-19 at Different Stages of Epidemic in Moscow. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* 2020; 3: 27–35. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35 (in Russian).
18. Jeremias A., Nguyen J., Levine J., Pollack S., Engellenner W., Thakore A., Lucore C. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in a Tertiary Community Hospital. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180: 1707–1709. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4214.
19. Nienhaus A., Hod R. COVID-19 among Health Workers in Germany and Malaysia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17: 4881. DOI: 10.3390/ijerph17134881.
20. Shevsky I.M., Sheiman V.I. Zarubezhnyi opyt kadrovoy politiki v zdravookhraneniі [International experience of health labor policy]. *Public Administration Issues* 2015; 1: 143–167 (in Russian).
21. Stroganova A.G., Amkhadova M.A., Alexandrova O.Y., Soykber M.I., Soykber M.G., Enikeev A.M. Dental care for moscow region citizens in the conditions of the COVID-19 pandemic (April–June 2020). *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhranenia i istorii meditsini* 2021; 29 (Special Issue): 619–624. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X2021-29-s1-619-624> (in Russian).
22. Meng L., Hua F., Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J. Dent. Res.* 2020; 99 (5): 481–487. DOI: 10.1177/0022034520932149.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 29.08.2023

Одобрена: 08.09.2023

Принята к публикации: 22.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Репин, Т.М. Сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 медицинских работников и совокупного населения г. Перми / Т.М. Репин, И.В. Фельдблюм, М.Ю. Девятков // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 38–48. DOI: 10.17816/pmj40538-48

Please cite this article in English as: Repin T.M., Feldblyum I.V., Devyatkov M.Yu. Comparative assessment of COVID-19 incidence among healthcare workers and general population in the city of Perm. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 38-48. DOI: 10.17816/pmj40538-48

Научная статья

УДК 616-006.446.2-08-06: 616.833

DOI: 10.17816/pmj40549-60

ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ХЕМОКИНОВ В РАЗВИТИИ ВИНКРИСТИНОВОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

О.П. Ковтун¹, О.В. Корякина^{1,2*}, В.В. Базарный¹, А.В. Резайкин¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург, Российская Федерация

SIGNIFICANCE OF INTERLEUKINS AND CHEMOKINES IN DEVELOPMENT OF VINCRISTINE POLYNEUROPATHY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

O.P. Kovtun¹, O.V. Koryakina^{1,2*}, V.V. Bazarnyi¹, A.V. Rezaikin¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Проанализировать содержание интерлейкинов, хемокинов в плазме крови и ликворе у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное нерандомизированное исследование с участием 131 ребёнка с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 3 до 17 лет, которые получали химиотерапию по протоколу. Оценивали в плазме крови и ликворе интерлейкины и хемокины с последующим сравнительным анализом показателей в двух группах в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии. Содержание изучаемых показателей определяли до назначения химиотерапии и на 36-й день лечения с помощью мультипараметрического иммунофлюоресцентного анализа.

© Ковтун О.П., Корякина О.В., Базарный В.В., Резайкин А.В., 2023

тел. +7 343 231 92 73

e-mail: koryakina09@mail.ru

[Ковтун О.П. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, ORCID: 0000-0002-5250-7351; Корякина О.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4595-1024; Базарный В.В. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-0966-9571; Резайкин А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской физики и цифровых технологий, ORCID: 0000-0002-8665-5299].

© Kovtun O.P., Koryakina O.V., Bazarnyi V.V., Rezaikin A.V., 2023

tel. +7 343 231 92 73

e-mail: koryakina09@mail.ru

[Kovtun O.P. – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, ORCID 0000-0002-5250-7351; Koryakina O.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, ORCID 0000-0002-4595-1024; Bazarnyi V.V. – MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the Central Research Laboratory, ORCID 0000-0003-0966-9571; Rezaikin A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Medical Physics and Digital Technologies, ORCID 0000-0002-8665-5299].

Результаты. В исследуемой когорте пациентов винкристиновая полиневропатия регистрировалась у 80,9 % ($n = 106$) больных. В большинстве случаев 84,9 % ($n = 90$) нейротоксическое осложнение развивалось на индукционном этапе химиотерапии. В клинической картине преобладали чувствительные и двигательные нарушения у 70,7 % ($n = 75$) пациентов. Данные электрофизиологического исследования свидетельствовали о моторной аксональной полиневропатии с поражением малоберцовых нервов. При сравнительном анализе первичного уровня интерлейкинов с их концентрацией после завершения индукционного этапа химиотерапии обнаружено, что у детей без винкристиновой полиневропатии наблюдалось статистически значимое повышение практически всех провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов. Также в этой группе между этими цитокинами установлены высокие и средние прямые статистически значимые корреляционные связи. Наиболее значимые корреляции отмечены между провоспалительными IL-1, IL-17 и противовоспалительными интерлейкинами (IL-10, IL-13, IL-22 и IL-27). Дополнительно у пациентов с винкристиновой полиневропатией в период завершения индукционного этапа химиотерапии выявлено увеличение в ликворе хемокинов CXCL10 (IP-10) в 3,7 раза и CXCL12 (SDF-1 α) в 1,4 раза ($p = 0,005$ и $p = 0,054$ соответственно).

Выводы. Сбалансированная реакция интерлейкинов у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих винкрестин, вероятно, отражает связь между иммунной и нервной системами, направленную на предупреждение поражения периферических нервов. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов может вносить вклад в развитие винкристиновой полиневропатии. Значимое повышение содержания хемокинов CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 α) в ликворе у детей с винкристиновой полиневропатией дает основание рассматривать их в качестве биологических маркеров нейротоксичности винкрестина.

Ключевые слова. Полиневропатия, острый лейкоз, винкрестин, интерлейкины, хемокины.

Objective. To analyze the content of interleukins, chemokines in plasma and liquor of children with acute lymphoblastic leukemia depending on the development of vincristine polyneuropathy.

Materials and methods. A single-center prospective cohort non-randomized study was conducted involving 131 children aged 3 to 17 years with acute lymphoblastic leukemia who received chemotherapy according to the protocol. The content of interleukins and chemokines in blood plasma and liquor was assessed with the subsequent comparative analysis of the indicators in two groups depending on the development of vincristine polyneuropathy. The level of the studied parameters was determined before the administration of chemotherapy and on the 36th day of treatment using multiparametric immunofluorescence analysis.

Results. In the studied cohort of patients vincristine polyneuropathy was registered in 80.9 % ($n = 106$) of patients. In the majority of cases – 84.9 % ($n = 90$) neurotoxic complication developed during the induction stage of chemotherapy. In the clinical picture there dominated sensory and motor disorders in 70.7 % ($n = 75$) of patients. The data of electrophysiologic study testified to motor axonal polyneuropathy with peroneal nerves lesion. When comparing the primary level of interleukins with their concentration after completion of the induction stage of chemotherapy, it was found that in children without vincristine polyneuropathy there was a statistically significant increase in almost all proinflammatory and anti-inflammatory interleukins. Besides, in this group high and medium direct statistically significant correlations between these cytokines were established. Especially close correlations were noted between pro-inflammatory IL-1, IL-17 and anti-inflammatory interleukins (IL-10, IL-13, IL-22 and IL-27). Additionally, in patients with vincristine polyneuropathy, a 3.7-fold increase in CXCL10 (IP-10) and a 1.4-fold increase in CXCL12 (SDF-1 α) chemokines ($p = 0.005$ and $p = 0.054$, respectively) was detected in the liquor during the completion of the induction phase of chemotherapy.

Conclusions. The balanced interleukin response in children with acute lymphoblastic leukemia receiving vincristine probably reflects a link between the immune and nervous systems aimed at preventing peripheral nerve damage. An imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory interleukins may contribute to the development of vincristine polyneuropathy. Significant increase in the content of chemokines CXCL10 (IP-10) and CXCL12 (SDF-1 α) in the liquor of children with vincristine polyneuropathy gives grounds to consider them as biological markers of vincristine neurotoxicity.

Keywords. Polyneuropathy, acute leukemia, vincristine, interleukins, chemokines.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия значительно увеличилась продолжительность жизни детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) благодаря современным высокоэффективным протоколам лечения [1; 2]. Однако химиотерапевтические препараты часто приводят к побочным эффектам, развитие которых может быть причиной формирования инвалидности, что снижает качество жизни пациентов и увеличивает расходы на здравоохранение [3; 4]. Одним из частых нейротоксических осложнений химиотерапии (ХТ) является винкристиновая полиневропатия (ВП), характеризующаяся типичными неврологическими симптомами с нарушением двигательных, чувствительных и вегетативных функций [5]. Патогенез развития ВП до конца не ясен. На современном этапе важная роль в развитии ВП отводится иммунным механизмам. В ряде работ было показано, что токсическое воздействие винкристина усиливает высвобождение цитокинов, что запускает каскад иммуноопосредованных процессов [6–8]. Причём отмечено активное участие провоспалительных интерлейкинов (IL), определяющих повреждение аксонов, стимуляцию ноцицепторов, связывая иммунную и периферическую нервную системы в реализации механизмов формирования невропатической боли при ВП [9]. Так, в доклинических исследованиях установлено, что введение винкристина способствует высвобождению IL-1, IL-2 и IL-6 в седалищных нервах, спинном и головном мозге, которые участвуют в процессах нейровоспаления [10; 11]. Отдельные исследовательские группы отметили повышение продукции различных хемокинов (CX3CL1, CXCL12, MCP-1), инициирующих иммунный ответ при ВП [12–14]. Одновременно с этим запускаются защитные механизмы, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения периферических нервов и их восстановление. Например,

установлено, что после травмы происходит активация шванновских клеток. Они начинают стимулировать рост аксонов и регенерацию нерва, продуцируя противовоспалительные цитокины, которые выполняют незаменимую роль при восстановлении разрушенных воспалением тканей [9; 15]. Таким образом, в настоящее время имеются убедительные доказательства участия иммунной системы в развитии ВП, отмеченные в доклинических исследованиях. Поэтому одним из перспективных направлений представляется углубленный анализ патогенеза с позиции изучения иммуноопосредованных механизмов и поиск биомаркеров, которые можно будет использовать для прогнозирования, диагностики и течения ВП у детей.

Цель исследования – проанализировать содержание IL, хемокинов в плазме крови и ликворе у детей с ОЛЛ в зависимости от развития ВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое проспективное когортное нерандомизированное исследование с участием 131 ребёнка в возрасте от 3 до 17 лет с ОЛЛ. Пациенты находились на лечении в Областной детской клинической больнице (ОДКБ) г. Екатеринбурга, диагноз был поставлен на основании стандартных диагностических критериев [16]. Все дети получали специфическое лечение по протоколу Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2015 (ALL-MB 2015). Критерии не включения в исследование: больные с критическим состоянием по основному заболеванию и с поражением нервной системы. За период наблюдения пациентов разделили на две группы: группа 1 – больные с ВП, и группа 2 – дети без ВП. Размер групп предварительно не рассчитывался, по полу и возрасту пациенты были сопоставимы. Неврологическую токсичность

измеряли по шкале токсичности National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), версия 5.0 от 2017 г. [17]. Пациентам с ВП проводили стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) нервов нижних конечностей, результаты которой сравнивали с общепринятыми нормативными значениями [18]. Методом мультипараметрического иммунофлюоресцентного анализа у детей в плазме крови определяли следующие показатели: – провоспалительные ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23) и противовоспалительные ИЛ (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-22, ИЛ-27). Дополнительно в плазме крови и ликворе оценивали хемокины – CCL2 (моноцитарный хемотаксический белок, MCP-1), CCL3 (макрофагальный воспалительный белок-1 α , MIP-1 α), CCL4 (макрофагальный воспалительный белок-1 β , MIP-1 β), CCL5 (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, RANTES), CCL11 (эозинофильный хемотаксический белок, Eotaxin), CXCL8 (интерлейкин-8, ИЛ-8), CXCL10 (индуцибельный белок-10, IP-10) и CXCL12 (фактор стромальных клеток-1 α , SDF-1 α). Оценка уровня перечисленных показателей проводилась дважды, до назначения ХТ и на заключительном этапе индукционного лечения (36-й день ХТ).

Допустимость проведения исследования и его приемлемость были одобрены локальным этическим комитетом ОДКБ, от законных представителей пациентов получены информированные согласия на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Jamovi (версия 2.3.18). Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах). Все количественные признаки представлены в виде медианы и границ межквартильного

интервала – $Me (Q_1 \div Q_3)$. Статистическую значимость оценивали с помощью критериев Манна – Уитни (для независимых переменных) и Вилкоксона (для связанных переменных). Статистическую взаимосвязь между количественными показателями осуществляли с помощью ранговой корреляции Спирмена (p), тесноту связи оценивали по шкале Чеддока. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании участвовал 131 человек, медианный возраст которых составил 6 лет (3÷8). Все дети получали ХТ по протоколу ALL-MB 2015 в связи с впервые установленным ОЛЛ. На фоне специфического лечения у 106 больных сформировалась ВП (группа 1). Больных, не имеющих ВП, – 25 (группа 2).

Из числа пациентов, развивших клинику ВП, у 84,9 % ($n = 90$) детей заболевание дебютировало на индукционном этапе лечения, медианный срок манифестации составил 16 (11÷21) дней. Клиническая картина ВП в 67,9 % случаев ($n = 72$) проявлялась сочетанием неврологических нарушений. У 32,1 % ($n = 34$) детей регистрировались изолированные симптомы. Частота встречаемости чувствительных и двигательных расстройств встречалась в равной степени и составила 70,7 % ($n = 75$) по каждой из указанных категорий. Вегетативная дисфункция отмечалась у 39,6 % ($n = 42$) пациентов. Степень тяжести неврологической токсичности по шкале NCI-CTCAE была следующей: 1-я степень – 3,8 % ($n = 4$), 2-я степень – 66,0 % ($n = 70$), 3-я степень – 30,2 % ($n = 32$). Боль являлась основополагающим симптомом и регистрировалась у 90,6 % ($n = 68$) детей из 75 пациентов, имеющих чувствительные нарушения. Преобладающими зонами её локализации были нижние конечности и челюсти

у 73,5 % ($n = 50$) и 45,6 % ($n = 31$) больных соответственно. Причём у 22,1 % ($n = 15$) детей отмечалось распространение боли на комбинированных участках. Интенсивность боли варьировалась от минимальной до сильной. У 76,5 % ($n = 52$) пациентов появление болевого синдрома требовало назначения медикаментозной терапии для его купирования. Практически у всех больных с двигательными расстройствами развивались периферические парезы нижних конечностей 98,6 % ($n = 74$) с вовлечением дистальной группы мышц, проксимальные отделы поражались в меньшей степени – 40,0 % ($n = 30$). При этом в 67,6 % ($n = 50$) случаев наличие мышечной слабости способствовало нарушению походки, 35,1 % ($n = 26$) детей испытывали трудности при физической нагрузке, и каждый пятый ребёнок – 20,3 % ($n = 15$) – не мог самостоятельно ходить. У всех пациентов с неврологическими симптомами, локализующимися в нижних конечностях, выявлены признаки поражения периферических нервов на ЭНМГ с доминированием аксонального поражения моторных волокон малоберцовых нервов. Вегетативные проявления ВП отмечались у 42 детей, характеризовались разнообразием симптомов и в основном сопровождалось нарушением функции желудочно-кишечного тракта в виде запоров – 88,1 % ($n = 37$), сопровождающихся болью в животе у 61,9 % ($n = 26$) пациентов. В отдельных случаях возникали тазовые расстройства по типу нарушения мочеиспускания – 11,9 % ($n = 5$). Медианный срок продолжительности чувствительных нарушений составил 10 (7÷15) дней, двигательных – 30 (16÷45) дней и вегетативных – 15 (10÷21) дней. В целом полученные нами данные по клинко-нейрофизиологической характеристике ВП были сопоставимы с имеющимися публикациями в научной литературе [5; 19].

В ходе исследования определяли содержание изучаемых ИЛ и хемокинов в плазме

крови и ликворе до назначения ХТ, а также при завершении индукционного этапа (36-й день лечения), при этом провели сравнительный анализ показателей в двух группах в зависимости от развития ВП. При оценке концентрации ИЛ в плазме крови отмечено, что в группе пациентов, развивших клинику ВП на фоне ХТ, наблюдалось повышение практически всех ИЛ, однако статистически значимых отличий при сравнении с исходным уровнем выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ уровня интерлейкинов в плазме крови у детей с ВП ($n = 15$)

Показатель, пг/мл	Исследование 1 (до ХТ)	Исследование 2 (36-й день ХТ)	p
ИЛ-1	35,0 (21,3÷54,8)	106,7 (65,3÷113,8)	0,144
ИЛ-2	49,4 (28,4÷63,4)	81,8 (63,5÷112,5)	0,144
ИЛ-4	6,5 (0,0÷49,6)	44,0 (13,8÷99,5)	0,285
ИЛ-6	64,7 (47,4÷194,9)	86,4 (58,2÷121,7)	1,000
ИЛ-10	6,9 (4,4÷27,5)	10,6 (7,0÷15,6)	1,000
ИЛ-12	12,8 (6,0÷12,8)	22,7 (15,1÷34,6)	0,144
ИЛ-13	8,8 (6,4÷12,9)	20,0 (10,1÷26,3)	0,285
ИЛ-15	66,3 (31,6÷108,9)	93,5 (75,4÷133,5)	0,273
ИЛ-17	26,6 (7,4÷40,4)	65,2 (46,3÷83,4)	0,144
ИЛ-18	214,3 (180,8÷264,9)	195,5 (180,5÷261,4)	1,000
ИЛ-22	313,3 (120,0÷469,0)	508,7 (357,6÷602,4)	0,068
ИЛ-23	102,9 (46,9÷169,8)	135,1 (103,7÷309,2)	0,465
ИЛ-27	139,6 (43,2÷327,9)	411,0 (251,3÷674,9)	0,144

Примечание: p – при сравнении показателей между исследованиями 1 и 2; пг/мл – пикограмм на миллилитр.

Таблица 2

**Сравнительный анализ уровня
интерлейкинов в плазме крови
у детей без ВП ($n = 12$)**

Показатель, пг/мл	Исследование 1 (до ХТ)	Исследование 2 (36-й день ХТ)	p
IL-1	19,5 (9,4÷33,4)	70,5 (56,7÷103,9)	0,043
IL-2	27,1 (10,7÷38,3)	61,7 (48,4÷104,5)	0,043
IL-4	0,0 (0,0÷0,0)	35,5 (12,8÷98,4)	0,043
IL-6	42,9 (23,6÷51,1)	70,2 (52,8÷126,7)	0,500
IL-10	7,9 (1,1÷13,2)	8,5 (6,5÷10,7)	0,893
IL-12	6,6 (4,7÷8,9)	19,0 (13,0÷28,6)	0,043
IL-13	3,8 (2,6÷5,4)	15,6 (11,4÷18,7)	0,043
IL-15	41,8 (22,9÷74,9)	89,6 (77,7÷108,7)	0,043
IL-17	17,6 (2,9÷27,9)	46,1 (35,2÷62,3)	0,043
IL-18	114,1 (79,4÷282,3)	187,6 (153,1÷213,7)	0,893
IL-22	159,6 (54,5÷294,2)	415,1 (54,5÷294,2)	0,043
IL-23	90,3 (1,7÷187,3)	150,8 (66,0÷183,0)	0,893
IL-27	25,3 (0,0÷154,6)	329,7 (232,2÷561,1)	0,043

Примечание: p – при сравнении показателей между исследованиями 1 и 2; пг/мл – пикограмм на миллилитр.

В когорте детей без ВП при динамическом исследовании содержания ИЛ определялось статистически значимое повышение таких провоспалительных ИЛ, как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17. Одновременно с этим у этих пациентов регистрировалось существенное увеличение противовоспалительных ИЛ – ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-22, ИЛ-27 (табл. 2). Необходимо отметить, что в научных публикациях показана ассоциация провоспалительных ИЛ с винкристиновой нейротоксичностью [9; 12]. Однако исследований по сопоставлению профиля ИЛ у больных с ОЛЛ в зависимости от развития ВП не проводилось. В нашей работе впервые показано, что у детей, получающих винкристин и не имеющих клинических признаков поражения периферических нервов, отмечалось содружественное повышение ИЛ, индуцирующих и подавляющих воспаление. Такая синергическая реакция цитокинов может вносить вклад в предупреждение реализации клинических проявлений ВП.

Таким образом, полученные результаты о повышении практически всех ИЛ у детей с ОЛЛ в период завершения индукционного этапа ХТ можно рассматривать двойственно: как неспецифическую реакцию на пролиферацию бластных клеток и как процесс, показывающий связь между иммунной и нервной системами, возникший в результате ХТ. Обращало на себя внимание, что в группе пациентов, не сформировавших ВП на фоне лечения, наблюдалось значимое повышение про- и противовоспалительных ИЛ, что, вероятно, отражает сбалансированную цитокиновую реакцию, в отличие от детей с ВП. Поскольку для ИЛ специфичен сложный характер функционирования, и они взаимодействуют друг с другом, формируя «цитокиновую сеть», соответственно, их уравновешенная коммуникация имеет важное значение для защитных механизмов [20].

При уточнении взаимосвязей ИЛ нами проведён корреляционный анализ между показателями, которые определяли на 36-й день ХТ в обеих группах. При изучении полученных данных установлены высокие и средние прямые статистически значимые корреляции практически между всеми ИЛ, что свидетельствует о их тесной взаимосвязи. Однако отмечены особенности, отличавшие характер корреляционных связей в когортах детей, в зависимости от развития ВП. Так,

у детей без признаков ВП наблюдалось преобладание статистически значимых корреляций между про- и противовоспалительными ИЛ, в отличие от пациентов, развивших клинику ВП. Среди них следует отметить ИЛ-1 и ИЛ-17, которые были тесно связаны с противовоспалительными ИЛ (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные связи между изучаемыми интерлейкинами у детей в зависимости от развития ВП

Пары ИЛ	Коэффициенты корреляции (r)		p
	Группа 1 ВП «+»	Группа 2 ВП «-»	
ИЛ-1 и ИЛ-10	0,75	0,72	$p_1 = 0,052$; $p_2 = 0,011$
ИЛ-1 и ИЛ-13	0,71	0,86	$p_1 = 0,071$; $p_2 = 0,001$
ИЛ-1 и ИЛ-22	0,64	0,90	$p_1 = 0,119$; $p_2 = 0,000$
ИЛ-1 и ИЛ-27	0,71	0,97	$p_1 = 0,071$; $p_2 = 0,000$
ИЛ-17 и ИЛ-10	0,70	0,75	$p_1 = 0,078$; $p_2 = 0,007$
ИЛ-17 и ИЛ-13	0,45	0,72	$p_1 = 0,310$; $p_2 = 0,011$
ИЛ-17 и ИЛ-22	0,41	0,80	$p_1 = 0,355$; $p_2 = 0,003$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий в группе 1; p_2 – уровень статистической значимости различий в группе 2.

Итак, полученные нами данные свидетельствуют о заметной взаимосвязи про- и противовоспалительных ИЛ в группе детей без поражения периферических нервов, в отличие от пациентов с ВП, что может подтверждать общую закономерность согласованной продукции ИЛ в ответ на токсическое воздействие винкристина, о чём свидетельствовали полученные выше результаты.

Поскольку при нейровоспалении важная роль в активации и инфильтрации макрофагов, а также глиальных клеток отводит-

ся хемокинам, представляющим собой семейство хемоаттрактантных цитокинов [21], у детей в исследуемых группах мы дополнительно оценивали содержание хемокинов в плазме крови и ликворе. Следует отметить, что при сравнительном анализе изучаемых показателей в плазме крови (при завершении индукционного этапа ХТ) у пациентов с ВП наблюдалась тенденция к повышению CCL2 (MCP-1) и CXCL8 (IL-8); $p = 0,063$ и $p = 0,075$ соответственно. Известно, что эти хемокины включены в число ключевых цитокинов, инициирующих и усугубляющих воспаление посредством регуляции и миграции моноцитов/нейтрофилов соответственно [22], поэтому склонность к их повышению у детей с ВП заслуживает внимания. Одновременно с этим статистически значимые отличия установлены при сравнении концентрации хемокинов в ликворе. Так, на этапе окончания индукционного лечения у больных с ВП были выше уровни CXCL10 (IP-10) – в 3,7 раза, и CXCL12 (SDF-1 α) – в 1,4 раза, в отличие от детей без ВП (рис. 1).

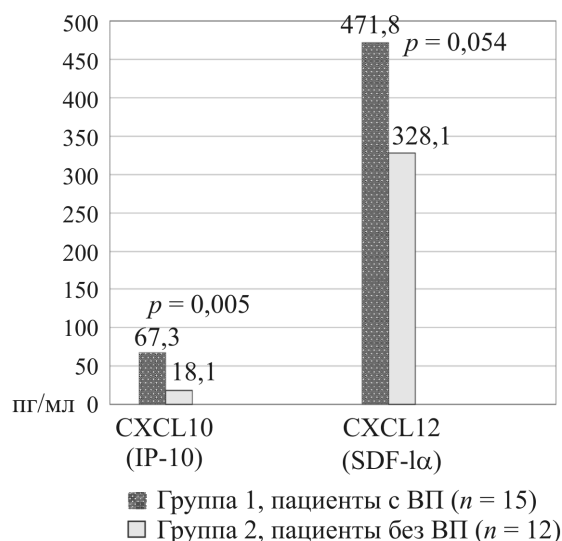


Рис. 1. Сравнительный анализ хемокинов CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 α) в ликворе у детей с ОЛЛ в зависимости от развития ВП на этапе завершения индукционной химиотерапии

Важно подчеркнуть, что оба хемокина значительно активируются при нейровоспалительных реакциях. CXCL10 (IP-10) представляет собой хемокин, обеспечивающий проникновение лейкоцитов в нейроны головного мозга, также установлена его роль при нейровоспалительных заболеваниях ЦНС [23]. Однако мало что известно об участии этого хемокина в патогенезе периферической полиневропатии, хотя в моделях на грызунах была показана повышенная экспрессия CXCL10 (IP-10) и его рецепторов в ганглиях дорсальных корешков и спинном мозге в процессе развития невропатической боли при очаговом поражении аксонов периферических нервов [24]. Хемокин CXCL12 (SDF-1 α) широко экспрессируется в различных типах клеток и участвует во многих функциях нервной системы. В доклинических работах показано, что увеличение его в спинном мозге способствует хронической боли, вызванной химиотерапевтическими препаратами, за счет усиленной ноцицептивной синаптической передачи [13]. Результаты нашего исследования продемонстрировали существенное повышение уровня CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 α) в ликворе у детей с ВП, что может демонстрировать их значение в механизмах нейроиммунного взаимодействия при повреждении структур периферической нервной системы. В целом отмеченные нами факты о состоянии ИЛ и хемокинов у детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию, дают основание для дальнейших исследований, направленных на определение роли цитокинов в молекулярных механизмах повреждения нервной ткани, индуцированных противоопухолевыми препаратами.

Выводы

1. Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте встречаемости ВП у детей с ОЛЛ, развитие которой регистриро-

валось на индукционном этапе ХТ. Клиническая картина в основном характеризовалась сочетанием чувствительных и двигательных нарушений. Данные электрофизиологического исследования продемонстрировали признаки аксонального поражения малоберцовых нервов.

2. У пациентов с ОЛЛ, получающих ХТ, отмечалось повышение в плазме крови интерлейкинов, что может отображать неспецифическую реакцию цитокинов на пролиферацию опухолевых клеток и нейротоксическое воздействие противоопухолевых препаратов.

3. В группе детей, не развивших клинику ВП на фоне ХТ, выявлено сбалансированное повышение про- и противовоспалительных интерлейкинов в плазме крови, а также наличие тесной связи между ними, в отличие от пациентов с ВП. Соответственно, можно предположить, что дисбаланс между разнонаправленными механизмами иммунной системы вносит вклад в развитие ВП, а перевес в пользу противовоспалительных процессов может предупреждать манифестацию нейротоксического осложнения у онкологических больных, принимающих винкристин.

4. Значимое повышение содержания хемокинов CXCL10 (IP-10) и CXCL12 (SDF-1 α) в ликворе у пациентов с ВП, вероятно, свидетельствует об их активации, что позволяет рассматривать эти цитокины в качестве биомаркеров поражения периферической нервной системы.

5. Расширение знаний о роли интерлейкинов и хемокинов в процессах формирования ВП у детей с ОЛЛ позволит использовать их в качестве возможных биологических маркеров для прогнозирования и ранней диагностики ВП, что поможет оптимизировать протоколы лечения детей в пользу снижения токсических эффектов химиотерапевтических препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żoźnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res.* 2019; 39 (9): 5203–5207. DOI: 10.21873/anticancer.13717.
2. Cook J., Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15 (4): 276–293. DOI: 10.1007/s11899-020-00585-2.
3. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология* 2015; 18 (1): 55–60.
4. Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020; 105 (11): 2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
5. Triarico S., Romano A., Attinà G., Capozza M.A., Maurizi P., Mastrangelo S., Ruggiero A. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 4112. DOI: 10.3390/ijms22084112.
6. Zhou L., Ao L., Yan Y., Li W., Ye A., Hu Y., Fang W., Li Y. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2020; 21 (3): 288–301. DOI: 10.2174/1389450120666190906153652.
7. Qin B., Li Y., Liu X., Gong D., Zheng W. Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincristine-induced peripheral neuropathy. *Neurosci Lett.* 2020; 715: 134624. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134624.
8. Starobova H., Monteleone M., Adolphe C. *et al.* Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release. *The Journal of experimental medicine* 2021; 218 (5): e20201452. DOI: 10.1084/jem.20201452.
9. Wang X.M., Lebkky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012; 59 (1): 3–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.
10. Singh G., Singh A., Singh P., Bhatti R. Bergapten Ameliorates Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NF κ B Signaling. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10 (6): 3008–3017. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00206.
11. Gautam M., Ramanathan M. Saponins of *Tribulus terrestris* attenuated neuropathic pain induced with vincristine through central and peripheral mechanism. *Inflammopharmacology* 2019; 27 (4): 761–772. DOI: 10.1007/s10787-018-0502-0.
12. Lees J.G., Makker P.G.S., Tonkin R.S. *et al.* Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European journal of cancer* 2017; 73: 22–29. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.006.
13. Xu T., Zhang X.L., Ou-Yang H.D., Li Z.Y., Liu C.C., Huang Z.Z., Xu J., Wei J.Y., Nie B.L., Ma C. *et al.* Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates antitubulin chemotherapeutics-induced neuropathic pain. *Pain.* 2017; 158: 637–648. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000805.
14. Old E.A., Nadkarni S., Grist J., Gentry C., Bevan S., Kim K.W., Mogg A.J., Perretti M., Malcangio M. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain. *J Clin Invest.* 2014; 124 (5): 2023–36. DOI: 10.1172/JCI71389.
15. Fouda W., Aboyousssef A., Messiba B., Salman M., Taye A. New insights into the cytoprotective mechanism of nano curcumin on neuronal damage in a vincristine-induced neuropathic pain rat model. *Pak J Pharm Sci.* 2023; 36 (1): 149–157.

16. Острый лимфобластный лейкоз: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1.

17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017, available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

18. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. М.: Геотар-Медиа 2022; 80.

19. Tay N., Laakso E.L., Schweitzer D., Endersby R., Vetter I., Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 1015746. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1015746.

20. Капитальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости* 2017; 9: 3–7.

21. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., Rigolio R., Meregalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol.* 2021; 11: 626687. DOI: 10.3389/fimmu.2020.626687.

22. Akhter N., Wilson A., Thomas R., Al-Rashed F., Kochumon S., Al-Roub A., Arefanian H., Al-Madhboun A., Al-Mulla F., Ahmad R., Sindhu S. ROS/TNF- α Crosstalk Triggers the Expression of IL-8 and MCP-1 in Human Monocytic THP-1 Cells via the NF- κ B and ERK1/2 Mediated Signaling. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10519. DOI: 10.3390/ijms221910519.

23. Michlmayr D., McKimmie C. Role of CXCL10 in central nervous system inflammation. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res* 2014; 6: 1–18.

24. Bhangoo S., Ren D., Miller R.J., Henry K.J., Lineswala J., Hamdouchi C., Li B., Monahan P.E., Chan D.M., Ripsch M.S., White F.A. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination

in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain.* 2007; 3: 38. DOI: 10.1186/1744-8069-3-38.

REFERENCES

1. Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żoźnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res.* 2019; 39 (9): 5203–5207. DOI: 10.21873/anticancer.13717.

2. Cook J., Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15 (4): 276–293. DOI: 10.1007/s11899-020-00585-2.

3. Zueva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. *i dr.* Otdalennye posledstviya terapii zlo-kachestvennykh opukholey u detey: 35-letniy opyt klinicheskikh nablyudeni. *Sovremennaya onkologiya* 2015; 18 (1): 55–60 (in Russian).

4. Inaba H., Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105 (11): 2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.

5. Triarico S., Romano A., Attinà G., Capozza M.A., Maurizi P., Mastrangelo S., Ruggiero A. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 4112. DOI: 10.3390/ijms22084112.

6. Zhou L., Ao L., Yan Y., Li W., Ye A., Hu Y., Fang W., Li Y. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2020; 21 (3): 288–301. DOI: 10.2174/1389450120666190906153652.

7. Qin B., Li Y., Liu X., Gong D., Zheng W. Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincris-

tine-induced peripheral neuropathy. *Neurosci Lett.* 2020; 715: 134624. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134624.

8. Starobova H., Monteleone M., Adolphe C. *et al.* Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 β release. *The Journal of experimental medicine* 2021; 218 (5): e20201452. DOI: 10.1084/jem.20201452.

9. Wang X.M., Lebky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012; 59 (1): 3–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027.

10. Singh G., Singh A., Singh P., Bhatti R. Bergapten Ameliorates Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NF κ B Signaling. *ACS Chem Neurosci.* 2019; 10 (6): 3008–3017. DOI: 10.1021/acchemneuro.9b00206.

11. Gautam M., Ramanathan M. Saponins of *Tribulus terrestris* attenuated neuropathic pain induced with vincristine through central and peripheral mechanism. *Inflammopharmacology* 2019; 27 (4): 761–772. DOI: 10.1007/s10787-018-0502-0.

12. Lees J.G., Makker P.G.S., Tonkin R.S. *et al.* Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European journal of cancer* 2017; 73: 22–29. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.006.

13. Xu T., Zhang X.L., Ou-Yang H.D., Li Z.Y., Liu C.C., Huang Z.Z., Xu J., Wei J.Y., Nie B.L., Ma C. *et al.* Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates antitubulin chemotherapeutics-induced neuropathic pain. *Pain.* 2017; 158: 637–648. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000805.

14. Old E.A., Nadkarni S., Grist J., Gentry C., Bevan S., Kim K.W., Mogg A.J., Perretti M., Mancangio M. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain. *J Clin Invest.* 2014; 124 (5): 2023–36. DOI: 10.1172/JCI71389.

15. Fouda W., Aboyousssef A., Messiba B., Salman M., Taye A. New insights into the cytoprotective mechanism of nano curcumin on neuronal damage in a vincristine-induced neuropathic pain rat model. *Pak J Pharm Sci.* 2023; 36 (1): 149–157.

16. Ostryy limfoblastnyy leykoz: klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Ministerstvo zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1 (in Russian).

17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017, available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

18. Sanadze A.G., Kasatkina L.F. Klinicheskaya elektromiografiya dlya prakticheskikh nevrologov. Moscow: Geotar-Media 2022; 80 (in Russian).

19. Tay N., Laakso E.L., Schweitzer D., Endersby R., Vetter I., Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 1015746. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1015746.

20. Kashtal'yan O.A., Ushakova L.Yu. Tsitokiny kak universal'naya sistema regul'yatsii. *Meditsinskie novosti* 2017; 9: 3–7 (in Russian).

21. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G., Rigolio R., Meregalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol.* 2021; 11: 626687. DOI: 10.3389/fimmu.2020.626687.

22. Akbter N., Wilson A., Thomas R., Al-Rashed F., Kochumon S., Al-Roub A., Arefanian H., Al-Madhboun A., Al-Mulla F., Ahmad R., Sindhu S. ROS/TNF- α Crosstalk Triggers the Expression of IL-8 and MCP-1 in Human Monocytic THP-1 Cells via the NF- κ B and ERK1/2 Mediated Signaling. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10519. DOI: 10.3390/ijms221910519.

23. Michlmayr D., McKimmie C. Role of CXCL10 in central nervous system inflamma-

tion. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res.* 2014; 6: 1–18.

24. Bhangoo S., Ren D., Miller R.J., Henry K.J., Lineswala J., Hamdouchi C., Li B., Monaban P.E., Chan D.M., Ripsch M.S., White F.A. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain.* 2007; 3: 38. DOI: 10.1186/1744-8069-3-38.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Уральского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 15.09.2023

Одобрена: 20.09.2023

Принята к публикации: 22.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Значение интерлейкинов и хемокинов в развитии винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / О.П. Ковтун, О.В. Корякина, В.В. Базарный, А.В. Резайкин // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 49–60. DOI: 10.17816/pmj40549-60

Please cite this article in English as: Kovtun O.P., Koryakina O.V., Bazarnyi V.V., Rezaikin A.V. Significance of interleukins and chemokines in development of vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 49-60. DOI: 10.17816/pmj40549-60

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.981.71: 616-005.1-08

DOI: 10.17816/pmj40561-72

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЛИХОРАДКАХ РИККЕТСИОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н.Р. Бедлинская^{1*}, А.Е. Маслянинова², В.Ш. Сангаджиева³, Р.М. Шукатаева³

¹Астраханский государственный медицинский университет,

²Детская городская поликлиника № 4, г. Астрахань,

³Детская городская поликлиника № 5, г. Астрахань, Российская Федерация

MODERN ASPECTS OF HEMOSTASIS STATE FOR FEVERS OF RICKETTSIOSIS ETIOLOGY

N.R. Bedlinskaya^{1*}, A.E. Maslyaninova², V.Sh. Sangadzhieva³, R.M. Shukataeva³

¹Astrakhan State Medical University,

²Children's City Polyclinic № 4, Astrakhan,

³Children's City Polyclinic № 5, Astrakhan, Russian Federation

Осуществлен анализ данных научных работ на интернет-ресурсах о характерных изменениях гемостаза при различных видах риккетсиозных лихорадок, что позволит лучше понимать патогенез риккетсиозов и, как следствие, более грамотно подходить к лечению данной патологии. В ходе работы были использованы многочисленные научные труды иностранных и отечественных ученых с различных интернет-ресурсов (PubMed, CyberLeninka, Elibragi и т.д.), которые позволили проанализировать изменения гемостаза и обобщить их в ходе работы.

© Бедлинская Н.Р., Маслянинова А.Е., Сангаджиева В.Ш., Шукатаева Р.М., 2023

тел. 8 927 565 42 75

e-mail: nadiyabedlinskaya@mail.ru

[Бедлинская Н.Р. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-7626-1918; Маслянинова А.Е. – врач-педиатр, ORCID: 0000-0003-0908-950X; Сангаджиева В.Ш. – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, главный врач, ORCID: 0009-0003-5595-3677; Шукатаева Р.М. – врач первой категории, заместитель главного врача по медицинской части, ORCID: 0009-0001-0008-4633].

© Bedlinskaya N.R., Maslyaninova A.E., Sangadzhieva V.Sh., Shukataeva R.M., 2023

tel. 8 927 565 42 75

e-mail: nadiyabedlinskaya@mail.ru

[Bedlinskaya N.R. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORSID 0000-0001-7626-1918; Maslyaninova A.E. – pediatrician, ORSID 0000-0003-0908-950X; Sangadzhieva V.Sh. – Candidate of Medical Sciences, doctor of the highest category, Chief Physician, ORSID 0009-0003-5595-3677; Shukataeva R.M. – doctor of the first category, Deputy Chief Medical Officer, ORSID 0009-0001-0008-4633].

В конце XX в. стремительное экономическое развитие эндемичных зон привело к изменению их нозологии, что оказало значительное влияние на увеличение заболеваемости природно-очаговым риккетсиозом из группы клещевых пятнистых лихорадок во многих регионах мира. Географические условия Волго-Каспийской поймы создали оптимальные условия для формирования природных очагов на территории Астраханской области некоторых риккетсиозов. За период контролируемого эпидемиологического наблюдения с 1983 по 2019 гг. уровень заболеваемости Астраханской риккетсиозной лихорадкой увеличился в несколько десятков раз, гиперэндемичными являются населенные пункты, расположенные вблизи газового комплекса. Результаты многочисленных исследований в изучении инфекционных заболеваний риккетсиозной этиологии указывают на ведущую роль клеточных структур в дисбалансе гемостаза, что предполагает более детальное исследование их функциональной активности и определение факторов, влияющих на их деятельность. Риккетсиозы требуют более тщательного изучения клинико-эпидемиологической картины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики гемокоагуляционных нарушений в системе гемостаза, что легло в основу данного исследования.

Таким образом, можно отметить, что риккетсиозы требуют более тщательного изучения клинико-эпидемиологической картины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики и назначения адекватной терапии. Особенности гемокоагуляционной динамики при риккетсиозных лихорадках заслуживают особого внимания, ведь данный процесс является как пусковым механизмом инфекционного процесса, так и важным фактором, воздействия на другие структуры этой биологической системы.

Ключевые слова. Астраханская риккетсиозная лихорадка, гемостаз, геморрагическая сыпь, эндотелий сосудов, тромбоциты.

To analyze the data obtained from scientific papers on Internet resources and to track the characteristic changes in hemostasis with various types of rickettsiosis fevers, allowing a better understanding of the pathogenesis of rickettsiosis and, as a result, a more competent approach to the treatment of this pathology. In the course of the work, numerous scientific papers of foreign and domestic scientists from various Internet resources (PubMed, CyberLeninka, Elibrari, etc.) were used, which made it possible to analyze changes in hemostasis and summarize them while working.

At the end of the twentieth century, a rapid economic development of endemic zones caused changes in their nosology, significantly affecting an increase in the incidence of natural focal rickettsiosis from the group of tick-borne spotted fevers in many regions of the world. Geographical conditions of the Volga-Caspian floodplain have created optimal conditions for the formation of natural foci of some rickettsioses on the territory of the Astrakhan region. During the period of controlled epidemiological surveillance from 1983 to 2019, the incidence rate of Astrakhan rickettsia fever has increased several dozen times, the settlements located near the gas complex are hyperendemic. The results of numerous studies regarding infectious diseases of rickettsiosis etiology indicate the leading role of cellular structures in the imbalance of hemostasis suggesting a more detailed study of their functional activity and the determination of factors affecting their activity. Rickettsioses require a more thorough study of the clinical and epidemiological picture, pathogenetic aspects to identify criteria for early diagnosis of hemocoagulation disorders in the hemostasis system that formed the basis of this study.

Thus, summing up all of the above, rickettsioses require a more thorough study of the clinical and epidemiological picture, pathogenetic aspects to identify criteria for early diagnosis and appointment of adequate therapy. The features of hemocoagulation dynamics in rickettsia fevers deserve special attention, because this process is both a trigger mechanism of the infectious process and an important factor affecting other structures of this biological system.

Keywords. Astrakhan rickettsia fever, hemostasis, hemorrhagic rash, vascular endothelium, platelets.

ВВЕДЕНИЕ

В конце XX в. стремительное экономическое развитие эндемичных территорий привело к изменению их нозологии, что оказало значительное влияние на увеличение заболеваемости природно-очаговым риккетсиозом из группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) во многих регионах мира [1–4]. Циклическое нарастание эпизодической активности природных очагов инфекции приводит к наличию постоянного высокого риска заражения человека. Диагноз зачастую упускается из вида из-за ошибочного представления об эпидемиологии, запутанной терминологии и неспецифической клинической картины. Географические условия Волго-Каспийской области создали оптимальные условия для формирования природных очагов на территории Астраханской области (АО) некоторых риккетсиозов [5; 6]. Первые сведения об этом заболевании датированы 1972 г., когда были зафиксированы первые необычные эпизоды высокой лихорадки с экзантемами среди сельского населения АО, не поддающиеся стандартному лечению. Детальное изучение клинической картины представленного заболевания позволило включить его в категорию КПЛ среди риккетсиозов, таких как Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ) [1; 2; 4; 5; 7; 8]. Актуальность выбранной темы также подтверждается наличием зарегистрированных случаев АРЛ за пределами России. В 2001 г. французские войска ООН в Косово собрали двух клещей у «бессимптомных» солдат (*R. sanguineus* и *Hyalomma marginatum*) и 10 клещей у собак (*R. sanguineus*, *Ixodes ricinus* и *H. marginatum*) в районе Морина. Результаты, полученные из этих продуктов при помощи ПЦР-диагностики, идентифицировали со 100%-ной гомологией риккетсии Астраханской лихорадки. Обнаружение *R. conorii caspia* из клещей, обитавших на территории

Косово, а также описание единичных клинических случаев в Северной Африке и Франции свидетельствует о возможности возникновения случаев данной лихорадки в других странах, что в очередной раз подчеркивает необходимость более тщательного изучения клинико-эпидемиологической картины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики и своевременного назначения адекватной терапии [9].

Цель исследования – проанализировать полученные данные из научных работ на интернет-ресурсах и отследить характерные изменения гемостаза при различных видах риккетсиозных лихорадок, что позволит лучше понимать патогенез риккетсиозов и, как следствие, более грамотно подходить к лечению данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы были использованы многочисленные научные труды иностранных и отечественных ученых с различных интернет-ресурсов (PubMed, CyberLeninka, Elibrari и т.д.), которые позволили проанализировать изменения гемостаза и обобщить их в данной работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бактерии клещевой лихорадки *Rickettsia* известны как внутриклеточные паразиты, которые в большинстве случаев обитают внутри микроциркуляторного русла и ретикулоэндотелиальной системы [10]. Научно доказано, что риккетсии прикрепляются к восприимчивым клеткам уже через 10–20 мин после проникновения в организм и приступают к формированию характерных для них колоний. По мере усиления внутриклеточного роста патогена клетки-мишени переполняются риккетсиями, вследствие чего начи-

нают набухать и значительно увеличиваться в размерах, после чего отторгаются или уничтожаются в просвете сосуда. Массивная инвазия эндотелиальных клеток сосудов в новые участки сопровождается образованием большого количества очагов деструктивных пролиферативных изменений в периваскулярной ткани с воспалительным инфильтратом. Универсальное воспаление всех слоев стенки кровеносного сосуда с деструктивными тромботическими поражениями и веррукозной гиперплазией эндотелия наблюдается исключительно в крайне тяжелых вариантах клещевого риккетсиоза и затяжного коксидиоза [1; 11].

Научно доказанный факт, что многие заболевания, инициированные риккетсиями, характеризуются нарушениями в сосудистой стенке. Например, при пятнистой лихорадке Скалистых гор поражаются эндотелиальные клетки сосудов, впоследствии происходит некроз, что приводит к образованию пристеночного тромба в месте поражения и клеточной инфильтрации вокруг него [12]. Симптомы обычно неспецифичны и включают острую лихорадку, головную боль, кашель, желудочно-кишечные жалобы, покраснение глаз и миалгию. Небольшие, плоские, розовые, незудящие пятна без струпов на запястьях, предплечьях и лодыжках могут появиться через 2–5 дней после начала лихорадки и распространиться на ладони или подошвы. Характерная петехиальная сыпь, свидетельствующая о более тяжелом течении заболевания, возникает через 5–6 дней после первых симптомов в 60 % случаев. Экзантема может не появиться или сильно отличаться от описанной выше, что может привести к ошибочному диагнозу.

В последнее десятилетие существенно возросла доля пациентов с тяжелой формой заболевания и появились сведения о смертности. Первопричиной летального исхода является дезорганизация гемостаза, напри-

мер, тромбоз легочной артерии с развитием геморрагической болезни. Гемостаз – комплекс функционально-морфологических и сложных биохимических механизмов, обеспечивающих удержание водянистого состояния крови. В целостном организме при отсутствии патологических влияний жидкое состояние крови представляется последствием равновесия факторов, обуславливающих ход свертывания и мешающих их развитию.

Возбудитель болезни, *Rickettsia rickettsii*, является паразитом эндотелия сосудов, а также мезотелия и мышечных волокон. Наиболее ярко выраженные сосудистые изменения наблюдаются в миокарде, головном мозге, надпочечниках, легких и коже. В тяжелых случаях развивается тромбгеморрагический синдром, включающий кровотечение из слизистой носа, обильную рвоту кофейной гущей, геморрагическую сыпь, кровоподтеки в местах инъекций и т.д. [12]. *Rickettsia sibirica*, вызывающая клещевой тиф в Северной Азии, наряду с другими патогенами группы пятнистой лихорадки, является паразитом как цитоплазмы, так и ядра зараженных клеток. При этом заболевании *Rickettsia* также вторгается в эндотелий сосудов и, хотя не вызывает значительного некроза стенки сосуда, образует специфическую воспалительную гранулему, как это происходит при эпидемическом сыпном тифе. Очаговый васкулит и периваскулит при этой лихорадке локализуются в различных органах, включая сердце, почки, легкие и даже органы центральной нервной системы [13].

Лихорадка Цуцутамуши является одним из наиболее недооцененных и малоизвестных лихорадочных заболеваний и характеризуется, по сравнению с другими риккетсиями, выраженной аллергической трансформацией элементов сыпи, включая розеола и папулы, слегка приподнятые над поверхностью кожи. В тяжелых случаях существует вероятность геморрагических изменений экзантемы,

а элементы сыпи не исчезают полностью при растяжении кожи. От других заболеваний этой группы, особенно от клещевого риккетсиоза Северной Азии, данный риккетсиоз отличается наличием лимфаденопатии (или генерализованным лимфаденитом), обусловленной гематогенной диссеминацией *R. orientalis*. Вовлекаются практически все группы лимфатических узлов, включая подмышечные, паховые, трахеобронхиальные, мезентериальные и забрюшинные. Также весьма характерно тяжелое поражение центральной нервной системы. В тяжелых случаях наблюдается психотическое состояние с бредом, галлюцинациями и даже ступором [10].

R. conorii, возбудитель Марсельской лихорадки, иммунологически близок к возбудителю эритематозной лихорадки Скалистых гор, клещевого сыпного тифа в Северной Азии и везикулярного риккетсиоза. Групповые антитела к возбудителям клещевого риккетсиоза были выявлены с помощью реакций связывания комплемента, непрямой агглютинации крови, энзим-связанных антител (REMA-ELISA) и РНИФ. Антигенная близость с этими патогенами была также подтверждена в экспериментах на животных, что указывает на наличие перекрестного иммунитета. Эндемичные районы Марсельской лихорадки включают некоторые города в Крыму, Черноморское побережье Кавказа и дельту реки Волги в АО. Возбудитель данной лихорадки локализуется в эндотелии капилляров и вен, как и при эпидемическом сыпном тифе, но особенностью служит наличие гранулемы узелков, и характер некротических изменений выражен незначительно. Характеризуется доброкачественным течением. Смертность крайне низкая, составляет около 2–6 %, в основном у пожилых людей. Гистологические наблюдения, проведенные в случаях летального исхода Марсельской лихорадки, и исследования биоптатов кожных покровов с места гемор-

рагического высыпания подтверждают, что в основе патологических изменений лежат центральные диссеминированные внутрисосудистые поражения с выраженной периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией нервной системы, легких, сердца, почек, селезенки, коры надпочечников и щитовидной железы. Морфологические изменения в этих органах сопровождаются дисфункцией, в частности, системы свертывания крови. Наблюдается обильная сыпь, состоящая из бляшек и папул, особенно выражена на конечностях. В некоторых элементах развиваются геморрагические изменения, а у многих пациентов вместо папул появляются везикулы [10].

На заре изучения риккетсиоза такие симптомы, как слабость, головная боль, снижение работоспособности, головокружение, мышечная и суставная боль, присутствовали в преобладающем большинстве случаев, их связывали с патологическим действием риккетсиозных токсинов и считали проявлениями интоксикационного синдрома. Однако нынешние исследования патологической морфологии элементов сыпи у больных сыпным тифом показали наличие структурных изменений в виде разрушения эндотелиальных клеток и измененной сосудистой проницаемости в капиллярной части кровеносного русла, которые ярко выражены в виде высыпаний разнообразной степени: розеола, пятна, папулы и петехии [5; 14].

По мнению М.М. Лысковцева, тип поражения сосудов при клещевом риккетсиозе – пролиферативный с набуханием и частичным застоем эндотелиальных и перicyтарных клеток. Разрушение – обычное явление, которое довольно часто является результатом непосредственно самой диффузии. Деструктивный пролиферативный процесс, происходящий в сосудистом русле, сопровождается дезадаптацией большого количества эндотелиальных клеток, включая

частичную гибель макрофагов крови, которые фагоцитируют патогены и продукты клеточного распада [15]. Достоверно изучено, что внутриклеточные риккетсии способны усиливать продукцию факторов, участвующих в процессе свертывания крови, в первую очередь экспрессию тромбоцит-активирующего фактора (PAF) в эндотелии. Повреждение сосудистой стенки происходит при формировании эндопериваскулита, при этом кожные высыпания являются непосредственным результатом деструктивного тромбофитического атеросклероза [1; 16].

Важно понимать, что сыпь у пациентов с азиатским клещевым риккетсиозом сохраняется в течение длительного времени не только из-за измененной анатомии сосудов, но и из-за аллергического компонента в ее развитии. Анатомо-функциональные поражения сосудистой системы и нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса приводят к артериальной и венозной гипотензии, которая сохраняется даже в период восстановления организма [15].

Риккетсиозы объединены общими этиологическими, эпидемиологическими и клиническими особенностями. Кроме того, нельзя отрицать идентичность патогенеза и патологических изменений в развитии воспаления. Основу патологии человека составляют поражения сосудистой системы, в основном пролиферативные или деструктивные тромбофитические изменения. Экспериментальный клещевой сыпной тиф и Астраханская риккетсиозная лихорадка – заболевания, характеризующиеся типичной микроциркуляторной вазопаралитической гиперемией, эндovasкулярными воспалительными явлениями, гранулематозными процессами и гиперсинтезом интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли (TNF). Разрушение эндотелиальных клеток и изменение проницаемости сосудов в капиллярах составляют один из элементов клинической картины риккетсиоза с высыпа-

ниями различной степени тяжести (розеолезные, папулезные, петехиальные, геморрагические и т. д.) [1].

Доказано, что возрастание фактора фон Виллебранда (ФВ) гликопротеина плазмы крови непосредственно демонстрирует процесс разрушения эндотелиальных клеток. Гиперфибриногенемия (фибриноген В), повышение уровня ФВ, участвующего в агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения и повышение протромбинового индекса могут вызвать тромбоз и геморрагическую кожную сыпь. Длительная активация свертывающей способности крови истощает механизмы антикоагуляции и фибринолитические системы, и у одной трети пациентов АРЛ развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [1].

Согласно статистическим данным, изложенным в научных трудах Х.М. Галимзянова, экзантема у пациентов с АРЛ была симметричной и состояла из розеолезных, эритематозных, геморрагических пятен и папул. Она была распространена по всей коже, но обычно локализовалась на участках с хорошо развитой скелетной мускулатурой (преимущественно на нижних конечностях и ягодицах). Появление геморрагической кожной сыпи вслед за розеолами и папулами свидетельствует о нарушении целостности стенки сосуда, что указывает на важность гемокоагуляционных нарушений в развитии АРЛ [1; 7].

Многочисленные исследования демонстрируют, что изменения кожи у пациентов с АРЛ были обусловлены развитием продуктивного васкулита в капиллярах в виде отека эндотелия, а при геморрагическом варианте наблюдались явления некроза и десквамации. Доплерографические показатели, полученные Л.Н. Никулиной в 2009 г., показали увеличение вязкости крови и снижение резерва капиллярного кровотока при геморрагическом типе. Метод лазерной доплеровской флоуметрии, в сочетании с тепловыми

испытаниями и измерением уровня РКК в 1,4 раза эффективнее традиционных методов диагностики микрососудистых нарушений в коже пациентов с астраханской лихорадкой и позволяет выявить потенциальные микроциркуляторные нарушения, определяющие тактику профилактического лечения. По мнению многих клиницистов, в период разгара болезни на фоне множественных геморрагических высыпаний самочувствие больных значительно ухудшалось: пациенты предъявляли жалобы на нарастающую слабость, появление головных болей и болей в икроножных мышцах. В ряде случаев также регистрировали артралгию, преимущественно запястий и голеностопных суставов. Примечательно, что они были безболезненными при пальпации и не деформированными. Характер этих симптомов дает основание предполагать, что возникновение болевого синдрома связано с нарушениями в системе гемостаза [1; 17].

Е.П. Лукин утверждает, исчезнет ли риккетсиозная сыпь или останется пигментированной, зависит от глубины и выраженности сосудистых и периваскулярных деструктивно-пролиферативных процессов, а также скорости восстановления гемостаза у конкретного организма [11].

Зарубежными авторами давно установлена способность тромбоцитов взаимодействовать с патогенными микроорганизмами, а также непосредственно отвечать на их инвазию. За последние несколько десятилетий был достигнут значительный прогресс в понимании функций тромбоцитов и механизмов коррекции тромбоцитарного гемостаза. Считается, что кровяные пластинки играют важную роль при физиологических и патологических тромбогенных процессах, характерных для различных заболеваний и состояний. Многочисленные исследования показали, что тромбоциты преимущественно локализуются в области микробной инвазии,

а также способны накапливаться в тканях, вовлеченных в воспалительные травматические экссудаты и антиген-опосредованные реакции. Продолжение исследований в этом направлении показало, что кровяные пластинки отвечают на защитные действия организма при участии эффекторных клеток воспаления, которые непосредственно занимаются распознаванием и уничтожением различных патогенных клеток, бактерий, грибов и др. [1; 18; 19].

В настоящее время известно, что тромбоциты выполняют защитную роль в отношении инфекций, вызванных бактериями, грибами, простейшими, вирусами и спирохетами. Существуют доказательства того, что взаимодействие между бактериями и иммуноопосредованными тромбоцитами способствует возникновению защитной реакции организма против вторжения патогена [1; 20]. Одним из самых ранних примеров иммунной защиты, возникших при простейших инфекциях (например, *Leishmania promastigotes*), является адгезия кровяных пластинок с образованием крупных агрегатов, которая представляется защитным механизмом врожденного иммунитета [1; 18; 19].

Клинические исследования показали, что низкое количество тромбоцитов и/или их функциональная активность являются серьезными факторами риска, предрасполагающими к развитию различного рода инфекций. Согласно научным исследованиям было доказано, что при некоторых иммунокомпрометированных состояниях существует предрасположенность к бактериальной инфекции. Это может привести к вариантному синдрому или дефициту лейкоцитарной адгезии, который не так давно был идентифицирован из-за генетического дефекта лейкоцитарных клеток и тромбоцитов, что приводит к дальнейшему нарушению микроциркуляции и повреждению эндотелия. Установлено, что инвазия эндо-

телиальных клеток риккетсиями приводит к устойчивому снижению синтеза тромбомодулина, задержке высвобождения ПВ и 20-кратному увеличению синтеза и секреции тромбоцит-активирующих факторов и простациклина [1; 19].

В настоящий момент эндотелиальные клетки характеризуются как медленно регенерирующая ткань организма. Главными действующими факторами в этих процессах являются тромбоциты, функциональная активность которых определяет скорость восстановления сосудистой стенки. В связи с этим значимость риккетсий как патогенов может иметь решающее значение, а их функциональное состояние может определять течение заболевания и тяжесть последствий [1; 21; 22].

При риккетсиозе некоторые ученые фиксируют тромбоцитопению на высоте заболевания, что может быть следствием отравления риккетсиями [1; 9; 22]. Основное внимание уделялось изменениям в коагуляционном компоненте гемостаза. Так, заметное увеличение времени рекальцификации плазмы и протромбинового индекса отслеживалось у пациентов с АРЛ в разгар заболевания. Для фазы восстановления характерны совершенно иные проявления: тромбоцитопения, снижение уровня фибриногена, времени рекальцификации плазмы, толерантности плазмы к гепарину и продуктов деградации фибриногена достигают своего критического пика. Повышенные уровни фибриногена В и общего фибриногена характерны для тяжело-го течения заболевания [1].

Л.Н. Никулина установила, что гиперкоагуляция характерна для периода выздоровления, что приводит к развитию серьезных осложнений со стороны микроциркуляторного русла. Для нее характерен высокий риск тромбообразования. Клинические проявления могут полностью отсутствовать. При этом особую опасность представляют ин-

фаркты органов: сердца, головного мозга, почек, кишечника и легких [1; 17].

У пациентов со средиземноморской лихорадкой наблюдались характерные признаки нарушений гемостаза: значительное снижение фибронектина, CRP при тромбоцитопении, повышение IX и VIII факторов, RV, фибриногена, продуктов его деградации комплекса «тромбин – антитромбин-III», что свидетельствует о патологии сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза. Важно помнить, что в связи с редкостью и неспецифичностью клинической картины заболевания существует серьезный риск того, что запоздалый или неправильно поставленный диагноз может привести к необоснованному хирургическому вмешательству или летальному исходу [1].

Выраженность геморрагического синдрома при Марсельской лихорадке не является особенностью заболевания. Однако, по мнению некоторых ученых, риккетсии, попадающие в кровоток, базируются в эндотелии капилляров и вен и впоследствии образуют гранулемы и некротические изменения, как при АРЛ. Этот процесс приводит к появлению сыпи, которая наблюдается у 100 % пациентов [1; 23].

На ранних стадиях исследования патогенеза клещевого риккетсиоза Р.Я. Киреевой были обнаружены изменения в этой биологической системе в виде сокращения протромбинового индекса и проконвертина, подъема активности фибриназы плазмы, фибринолитической активности ТПГ. Был сделан вывод, что при данном риккетсиозе система свертывания крови зачастую подавляется, при этом происходит активизация антикоагуляционной и фибринолитической систем организма [1; 23].

Однако современные академические данные свидетельствуют о серьезных нарушениях гемостаза, представленных тромбоцитопенией, ускоренными ранними стадиями

свертывания крови и длительной активацией фибринолитической системы, повышенной агрегационной активностью кровяных пластинок с наличием фибрин-мономерных комплексов и различных продуктов деградации фибрина. Эти нарушения сохранялись на протяжении всего инфекционного процесса, что свидетельствует о длительно продолжающемся тромбогеморрагическом синдроме [1; 16].

В лабораторном исследовании у пациентов с умеренным течением клещевого риккетсиоза был обнаружен скрытый ДВС-синдром, а тяжелое течение болезни сопровождается развитием типичного ДВС-синдрома с характерными ярко выраженными клиническими и лабораторными изменениями организма (петешиально-гематомная экзантема, повышенная кровоточивость, дисфункция органов, шок и т. д.) [8; 16].

Воспалительные заболевания проявляются рядом специфических микроциркуляторных нарушений в виде воспалительных реакций, которые в значительной степени могут способствовать восстановлению пораженных тканей, но также и вызывать повреждение тканей с дальнейшим формированием дисфункции органа [1; 24]. Считается, что такие непосредственные воспалительные нарушения связаны с дисфункцией эндотелиальных клеток и обусловлены адгезией и активацией лейкоцитарных клеток и тромбоцитов в микрососудах. Современные сведения свидетельствуют, что дезорганизация кровотока, мобилизация воспалительных клеток, окислительный стресс и кровоизлияния, зачастую наблюдаемые в воспалительных тканях, могут обнаруживаться при нарушении функциональной активности кровяных пластинок в патологически измененной микрососудистой системе. Повышенная частота тромбозов вследствие адгезии и активации тромбоцитов связана с острыми и хроническими воспалительными процессами и уси-

ливается как зависимыми, так и независимыми механизмами активации эндотелиальных клеток и лейкоцитарных клеток в воспаленных микрососудах [1; 16].

Система гемостаза в целом представляет собой составную часть комплекса коррелирующих подсистем, включая кининообразующую систему, специфические и неспецифические иммунные реакции. Тромбоциты являются связующим звеном между иммунной системой и системой гемостаза. Известно, что кровяные пластинки активируются под воздействием иммунных комплексов и специфических иммуноглобулинов, которые имеют особые рецепторы на своей поверхности [1].

Внутриклеточные риккетсии, определяемые как эффекторы, экспрессирующие кинины из эндотелиальных клеток и макрофагов, способствуют выработке специфического тромбоцитарно-активирующего фактора, опухолевого фактора и простагландина E₂-факторов, которые в совокупности участвуют в защитных реакциях организма. В окружающее пространство и просвет сосудистого русла высвобождаются мощные внутриклеточные ферменты и компоненты системы коагуляции, такие как фосфолипаза A₂, биогенные амины, пирогены, тромбомодулины и активаторы плазминогена. Это, в свою очередь, приводит к нарушению архитектуры клеток, макрофагов крови и функции эндотелиальных клеток [1; 11].

Выводы

Подводя итоги всему вышеизложенному, можно сделать вывод о сложности постановки правильного диагноза в связи с отсутствием специфической клинической картины риккетсиозов, особенно в начальном периоде. Риккетсиозы требуют более тщательного изучения клинико-эпидемиологической кар-

тины, патогенетических аспектов для выделения критериев ранней диагностики и назначения адекватной терапии. Особенности гемокоагуляционной динамики при риккетсиозных лихорадках заслуживают особенного внимания, ведь данный процесс является как пусковым механизмом инфекционного процесса, так и важным фактором воздействия на другие структуры этой биологической системы. Научно доказано, что геморрагический синдром характеризуется преимущественно появлением петехий на фоне элементов розеол, а дезорганизация функциональных связей гемостаза может привести к тяжелым патологическим состояниям организма, заключающимся либо в повышенной кровоточивости, либо во внутрисосудистом образовании тромбов. С другой стороны, гемокоагуляционные нарушения при заболеваниях риккетсиозной этиологии до сих пор остаются в недостаточной степени изученными. Поэтому дальнейшие исследования гемостаза при риккетсиозах необходимы для снижения агрессивности возбудителя, увеличения резервных возможностей пациента, разработки первостепенных принципов терапии и актуальных путей профилактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бедлинская Н.Р. Роль функциональной активности тромбоцитов и фагоцитов крови в патогенезе Астраханской риккетсиозной лихорадки: дис. ... канд. мед. наук. Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет 2017; 256.
2. Кабачек Н.И., Галимзянов Х.М., Василькова В.В. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки и кори. Астраханский медицинский журнал 2009; 4: 39–43.
3. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Ястребов В.К., Оберт А.С., Куретина Н.Ю. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. Омский научный вестник 2012; 5.
4. Углева С.В. Астраханская пятнистая лихорадка: динамика, территориальное распределение, структура заболеваемости. Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2020; 1: 43–50.
5. Углева С.В., Тутельян А.В., Шабалина С.В. Астраханская риккетсиозная лихорадка – клещевой риккетсиоз на территории Нижнего Поволжья. Инфекционные болезни 2018; 16: 86–91.
6. Чалов В.В., Жаркова В.В. Дифференциальная диагностика коксиселлеза и лихорадки Западного Нила. Астрахань 2007.
7. Галимзянов Х.М. Астраханская риккетсиозная лихорадка (клиника, диагностика, лечение): дис. д-ра мед. наук. М. 1997; 338.
8. Имамутдинова Н.Ф., Мартынова О.В., Бедлинская Н.Р. Клинико-лабораторные особенности течения клещевых пятнистых лихорадок в экзантематозном периоде. Концепт: научно-методический электронный журнал 2016; 11: 3026–3030.
9. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P.E, Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin. Microbiol. Rev. 2013; 26: 657–702.
10. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека (руководство для врачей). М.: СПб. 2002; 475.
11. Лукин Е.П., Воробьев А.А., Махлай А.А. Элементы патогенеза риккетсиозов в свете современных данных. Вестник Российской академии медицинских наук 1999; 12: 7–13.
12. Kleba B., Clark T.R., Lutter E.I. et al. Disruption of the Rickettsia rickettsii Sca2 autotransporter inhibits actin-based motility. Infection and Immunity 2010; 5: 2240–2247.

13. Jia N., Jiang J.-F., Huo Q.-B. et al. Rickettsia sibirica subspecies BJ-90 as a cause of human disease. N. Engl. J. Med. 2014; 12: 1176–1178.

14. Raoult D., Berbis P., Roux V., Xu W., Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. Lancet 1997; 350: 112–113.

15. Лысковцев М.М. Клещевой риккетсиоз. Клиника, лечение, диагностика и профилактика клещевого риккетсиоза. Государственное издательство медицинской литературы. М. 1963; 276.

16. Сахарук О.В. Особенности клиники и состояние гемостаза у больных клещевым риккетсиозом. М. 2005; 148.

17. Никулина Л.Н., Галимзянов Х.М., Рассказов Н.И. и соавтор. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке периферической микроциркуляции у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой. Инфекционные болезни 2009; 7: 76–79.

18. Fitzgerald J.R., Foster T.J., Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. Nat Rev Microbiol. 2006; 4: 445–457.

19. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens. Cell. Mol. Life Sci. 2010; 67: 525–544.

20. Klinger M.H., Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. J. Interferon Cytokine Res. 2002; 22: 913–922.

21. Perlman S.J., Hunter M.S., Zchori-Fein E. The emerging diversity of Rickettsia. Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences. 2006; 273: 2097–2106.

22. Vitorino L., Chelo I.M., Bacellar F., Ze-Ze L. Rickettsiae phylogeny: a multigenic approach. Microbiology 2007; 153: 160–168.

23. Куреева Р.Я. Клещевой риккетсиоз Азии. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 1974; 40.

24. Langer H.F., Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. Thromb Haemost. 2008; 99: 480–486.

REFERENCES

1. Bedlinskaya N.R. The role of functional activity of platelets and blood phagocytes in the pathogenesis of Astrakhan rickettsia fever: Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Astrakhan: Astrakhan State Medical University 2017; 256 (in Russian).

2. Kabachek N.I., Galimzyanov H.M., Vasilkova V.V. Differential diagnosis of Astrakhan rickettsia fever and measles. Astrakhan Medical Journal 2009; 4: 39–43 (in Russian).

3. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samoylenko I.E., Yastrebov V.K., Obert A.S., Kurepina N.Yu. Rickettsias and rickettsioses of the tick-spot fever group in Siberia. Omsk Scientific Bulletin. 2012; 5 (in Russian).

4. Ugleva S.V. Astrakhan spotted fever: dynamics, territorial distribution, structure of morbidity. Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy 2020; 1: 43–50 (in Russian).

5. Ugleva S.V., Tutelyan A.V., Shabalina S.V. Astrakhan rickettsiosis fever – tick-borne rickettsiosis on the territory of the Lower Volga region. Infectious diseases 2018; 16: 86–91 (in Russian).

6. Chalov V.V., Zharkova V.V. Differential diagnosis of coxysellosis and West Nile fever. Astrakhan 2007 (in Russian).

7. Galimzyanov H.M. Astrakhan rickettsia fever (clinic, diagnosis, treatment): dis. Doctor of Medical Sciences. Moscow 1997; 338 (in Russian).

8. Imamutdinova N.F., Martynova O.V., Bedlinskaya N.R. Clinical and laboratory features of the course of tick-spotted fevers in the exanthematous period. Scientific and methodological electronic journal. Concept 2016; 11: 3026–3030 (in Russian).

9. Parola P., Paddock K.D., Sokolovsky S., Labruna M.B., Medyanikov O., Kernif T., Abdad M.Yu., Stenos J., Bitam I., Fournier P. and Raul D. Recent data on tick-borne rickettsioses worldwide: a geographical approach. Wedge. Microbiol. Rev. 2013; 26: 657–702.

10. Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. Human Rickettsiosis (a guide for doctors). Moscow 2002; 475 (in Russian).
11. Lukin E.P., Vorobyev A.A., Makblai A.A. Elements of the pathogenesis of rickettsioses in the light of modern data. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 1999; 12: 7–13 (in Russian).
12. Kleba B., Clark T.R., Latter E.I. et al. Destroys the Rickettsia rickettsii Sca2 auto-transporter by suppressing actin-based mobility. *Infection and immunity* 2010; 5: 2240–2247.
13. Jia N., Jiang J.-F., Huo K.-B. et al. Subspecies Rickettsia sibirica BJ-90 as a cause of human diseases. *N. Engl. J. Med.* 2014; 12: 1176–1178.
14. Raul D., Berbis P., Ru V., Xu Sh, Maurin M. A new tick-borne disease caused by Rickettsia slovaca. *Lancet* 1997; 350: 112–113.
15. Lyskoutsev M.M. Tick-borne rickettsiosis. Clinic, treatment, diagnosis and prevention of tick-borne rickettsiosis. State Publishing House of Medical Literature. Moscow 1963; 276 (in Russian).
16. Sakharuk O.V. Features of the clinic and the state of hemostasis in patients with tick-borne rickettsiosis. Moscow 2005; 148 (in Russian).
17. Nikulina L.N., Galimzyanov H.M., Rasskazov N.I. and co-author. Laser Doppler flowmetry in the assessment of peripheral microcirculation in patients with Astrakhan rickettsia fever. *Infectious diseases*. 2009; 7: 76–79 (in Russian).
18. Fitzgerald J.R., Foster T.J., Cox D. Interaction of bacterial pathogens with platelets. *Natural Microbiology* 2006; 4: 445–457.
19. Yiman M.R. Platelets in protection from bacterial pathogens. *Cell. Mol. Life Science*, 2010; 67: 525–544.
20. Klinger M.H., Jelkmann W. The role of blood platelets in infection and inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.* 2002; 22: 913–922.
21. Perlman S.J., Hunter M.S., Zchori-Fein E. The emerging diversity of rickettsias. Proceedings of the Royal Society of Great Britain. *Biological Sciences* 2006; 273: 2097–2106.
22. Vitorino L., Chelo I.M., Bacellar F., Ze-Ze L. Phylogeny of rickettsias: a multigenic approach. *Microbiology* 2007; 153: 160–168.
23. Kireeva R.Y. Tick-borne rickettsiosis of Asia. Questions of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment: abstract of the Doctor of Medical Sciences. Moscow 1974; 40 (in Russian).
24. Langer H.F., Gawaz M. Interaction of platelets with the vessel wall in atherosclerotic disease. *Thromboembolism* 2008; 99: 480–486.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 28.07.2023

Одобрена: 15.08.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Современные аспекты состояния гемостаза при лихорадках риккетсиозной этиологии / Н.Р. Бедлинская, А.Е. Маслянинова, В.Ш. Сангаджиева, Р.М. Шукатаева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 61–72. DOI: 10.17816/pmj40561-72

Please cite this article in English as: Bedlinskaya N.R., Maslyaninova A.E., Sangadzhieva V.Sh., Shukataeva R.M. Modern aspects of hemostasis state for fevers of rickettsiosis etiology. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 61–72. DOI: 10.17816/pmj40561-72

Научный обзор

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.17816/pmj40573-79

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Т.А. Киселева*, Ф.В. Валеева, Д.Р. Исламова*Казанский государственный медицинский университет, Российская Федерация*

PERSONALIZED THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.A. Kiseleva*, F.V. Valeeva, D.R. Islamova*Kazan State Medical University, Russian Federation*

В настоящее время вклад генетических факторов в развитие сахарного диабета 2-го типа становится все более очевидным. Несмотря на имеющиеся 9 классов сахароснижающих препаратов, лишь у 35–40 % пациентов удастся достичь адекватного гликемического контроля. Одной из причин может являться генетическая гетерогенность сахарного диабета. Все большее количество исследований свидетельствует о том, что индивидуальный набор полиморфизмов генов может определять терапевтический ответ на тот или иной препарат и обуславливать развитие нежелательных эффектов. Представлены данные обзора литературы о новом направлении в диагностике и лечении сахарного диабета – персонализированной медицине. Описываются патогенетические механизмы развития заболевания, его гетерогенность и трудности выбора максимально эффективной сахароснижающей терапии. Представлены данные о фармакогенетических особенностях метформина.

Ключевые слова. Сахарный диабет, персонализированная медицина, фармакогенетика.

Currently, the contribution of genetic factors to the development of type 2 diabetes is becoming more obvious. Despite the available nine classes of hypoglycemic drugs, only 35–40 % of patients achieve an adequate glycemic control. One the reasons may be the genetic heterogeneity of diabetes mellitus. An increasing number of studies indicates that an individual set of gene polymorphisms can determine the therapeutic response to a particular drug and cause the development of undesirable effects. The article presents an overview of a new direction in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus – personalized medicine. The pathogenetic mechanisms of the development of the disease, its heterogeneity and the difficulties of choosing the most effective hypoglycemic therapy are described. Data on the pharmacogenetic features of metformin are presented.

Keywords. Diabetes mellitus, personalized medicine, pharmacogenetics.

© Киселева Т.А., Валеева Ф.В., Исламова Д.Р., 2023

тел. +7 917 390 88 99

e-mail: tattiana@mail.ru

[Киселева Т.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0001-8959-093X; Валеева Ф.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6000-8002; Исламова Д.Р. – ординатор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0003-3639-6361].

© Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Islamova D.R., 2023

tel. +7 917 390 88 99

e-mail: tattiana@mail.ru

[Kiseleva T.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-8959-093X; Valeeva F.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-6000-8002; Islamova D.R. – clinical resident, Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3639-6361].

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается «пандемия» сахарного диабета 2-го типа (СД2), что стало глобальной проблемой для большинства стран мира [1]. Количество людей, страдающих СД2, увеличилось со 108 млн в 1980 г. до 463 млн в 2021 г. и продолжает возрастать. Ожидается, что к 2030 г. число пациентов с СД достигнет 578 млн человек [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения СД является одним из пяти приоритетных неинфекционных заболеваний, который значимо увеличивает смертность и инвалидизацию населения экономически развитых стран [3].

Стоит отметить, что высока доля лиц с так называемым предиабетом. За счет этой категории «условно здоровых» людей происходит ежегодное увеличение числа пациентов с СД приблизительно на 10 % [4].

Вклад генетических факторов в развитие заболевания становится все более отчетливым. Однако существуют определенные трудности изучения генетических основ СД2, что связано с полигенным характером данной патологии [5]. Наибольший прорыв в изучении генетических вариантов, связанных с развитием СД2, был сделан благодаря разработке и применению технологии полногеномных исследований Genome wide-associated system (GWAS). Так, в ходе первого полногеномного исследования, опубликованного в 2007 г., было идентифицировано 9 генов, связанных с развитием с СД2 [6]. В настоящее время обнаружено около 100 генов и более 700 полиморфизмов, ассоциированных с СД2 [7].

Учитывая столь быстрые темпы роста числа больных СД, одним из современных направлений развития здравоохранения стала персонализированная медицина, концепция которой подразумевает возможность прогнозирования индивидуального риска развития СД, разработку персонализирован-

ной программы профилактики заболевания, а также поиск наиболее эффективного метода лечения с учетом генетических особенностей конкретного пациента.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Среди многообразия типов СД более 90 % всех случаев приходится на СД2. Однако и внутри группы пациентов с СД2 выявляются определенные фенотипические различия, обусловленные не только генетическими вариациями, но и разницей в образе жизни, воздействием других факторов окружающей среды. В обзоре McCarthy (2017) представил концепцию модели СД, в котором развитие СД2 является результатом дефекта множества этиологических путей. Выделены основные звенья патологического процесса: изменение функции и массы β -клеток, действия инсулина, секреция/действие глюкагона, инкретиновый дефект и распределение жировой массы [8]. Каждый пациент с СД2 имеет дефект сразу в нескольких звеньях патологического процесса. У большинства пациентов нарушение отдельно взятого звена может быть малозаметным, однако при поражении достаточного количества этиологических путей развивается СД. В некоторых случаях СД может стать следствием значительного дефекта лишь одного звена, например, при выраженной дисфункции β -клеток. Различный вклад патогенетических звеньев у каждого пациента может обуславливать фенотипическое многообразие СД2 [9].

ПРИЧИНЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

В настоящее время имеется 9 классов сахароснижающих препаратов, оказывающих воздействие на различные звенья пато-

генеза СД2. Однако лишь у 35–40 % пациентов удается достичь адекватного гликемического контроля. Современные рекомендации предлагают стандартизированный подход к лечению СД2, но появляется все больше данных о том, что для каждого пациента с СД2 характерен индивидуальный набор полиморфизмов генов, который определяет терапевтический ответ [4]. В связи с этим все большую значимость приобретает фармакогенетика – наука о генетически обусловленной индивидуальной реакции организма на лекарственный препарат.

В организме большинство лекарственных средств подвергаются биотрансформации, что находится под контролем ферментных систем. Изменения в генах, кодирующих эти ферменты, могут обуславливать различия в терапевтических эффектах и нежелательных реакциях одного и того же препарата у разных пациентов [10].

По мнению A.Y. Dawed et al. и M.L. Vesker et al., индивидуальная реакция организма на сахароснижающий препарат является результатом сложного взаимодействия биологических и небиологических факторов [11; 12]. Среди небиологических факторов выделяют: индивидуальную приверженность к лечению, сопутствующую терапию, доступность медицинской помощи [12]. Согласно данным литературы, приверженность пациентов с СД2 к лечению не превышает 60 %, однако по мере увеличения комплаентности происходит снижение уровня гликированного гемоглобина и улучшение гликемического контроля [13].

Биологические факторы, оказывающие влияние на терапевтический ответ, можно разделить на генетические и негенетические [11; 12]. К негенетическим факторам относятся пол, возраст, вес пациента, функция почек, печени и кишечника [12]. Учитывая перечисленное, фармакодинамика и фармакокинетика препаратов может значимо меняться [14].

К генетическим факторам, определяющим индивидуальную реакцию на лекарственный препарат, относят однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов, представляющие собой однонуклеотидные замены. Продукты транскрипции этих полиморфных участков и обуславливают фармакодинамическую и фармакокинетическую вариабельность одного и того же препарата у разных пациентов [15]. С проведением фармакогенетических исследований открывается возможность прогнозировать фармакологический ответ на прием лекарственного препарата, учитывать индивидуальные генетические особенности при выборе терапии, что позволит увеличить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии [16].

ФАРМАКОГЕНЕТИКА МЕТФОРМИНА

На сегодняшний день наибольшее количество данных накоплено об ОНП, ассоциированных с индивидуальными особенностями метаболизма и сахароснижающей эффективностью метформина. Несмотря на широкое применение этого препарата, далеко не у всех пациентов удается получить хороший терапевтический эффект, что может быть обусловлено полиморфизмами генов, модулирующих действие метформина [17].

В основе антигипергликемического эффекта метформина лежит снижение периферической инсулинорезистентности. Нормализация уровня тощачковой и постпрандиальной гликемии происходит за счет подавления избыточного глюконеогенеза в печени, усиления утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями, снижения абсорбции глюкозы в кишечнике [18; 19]. Кроме того, у метформина имеются плеiotропные эффекты: подавление липогенеза, снижение уровня свободных жирных кислот, активация фибринолиза и снижение агрегации тромбоцитов [20].

Молекулярные механизмы действия препарата обусловлены активацией АМФ-активированной протеинкиназы, которая приводит к ингибированию ключевых ферментов глюконеогенеза, подавляя синтез глюкозы в печени [21]. Важную роль в этом процессе играет ген АТМ, различные варианты которого могут изменять гликемический ответ на метформин [22]. Полиморфизмы данного гена изучались в трех полногеномных исследованиях GWAS, первое из которых было проведено в 2011 г. на европейской когорте пациентов. Выборка была основана на исследовании GoDARTS, куда включили 1024 пациента с СД2. Было выявлено, что аллель С rs11212617 ассоциировалась с хорошим терапевтическим ответом на метформин. Затем, проанализировав данные двух исследований United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и GoDARTS, были сформированы две когорты пациентов: 1783 и 1113 пациентов соответственно, у которых был генотипирован rs11212617 полиморфизм. Согласно полученным результатам, в обеих когортах была выявлена сильная ассоциация полиморфизма с хорошим гликемическим ответом на метформин [22].

Фармакокинетика метформина осуществляется с участием специфических транспортеров органических катионов – OCT. Одним из основных белков, определяющих фармакокинетiku метформина, является OCT1. С участием OCT1 происходит перенос метформина через базолатеральную мембрану энтероцита и его попадание сначала в кровоток, затем через портальную вену в печень, где препарат уменьшает глюконеогенез [23]. В последние годы наиболее активно изучается ген SLC22A1, кодирующий OCT1. При исследовании южноиндийской популяции пациентов с СД2 была выявлена ассоциация rs622342 гена SLC22A1 с эффективностью метформина [24]. В исследовании GoDART пациенты, являвшиеся носителями

rs122083571 и rs72552763 полиморфизмов, имели в 4 раза больший риск развития резистентности к метформину [25].

Выводы

Успехи в области генетики позволили обнаружить большое количество полиморфных вариантов, ассоциированных с развитием СД2, что свидетельствует о важности изучения генетических факторов, которые могут повышать риск развития полигенных заболеваний. Идентификация генетических маркеров СД2 позволит разрабатывать индивидуализированные стратегии профилактики, определять подходящую терапию с учетом генетических факторов, а также выявлять потенциальные группы риска, что может значимо повысить эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Библиографический список

1. Mannino G.C., Andreozzi F., Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35 (3): 3109. DOI: 10.1002/dmrr.3109
2. Imamovic Kadric S., Kulo Cesic A., Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021; 21 (6): 659–671. DOI: 10.17305/bjbms.2021.5646
3. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. *Терапевтический архив* 2014; 86 (10): 4–9.
5. Smushkin G., Vella A. Genetics of type 2 diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2010; 13 (4): 471–477. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833a558d>

6. Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V., *et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010; 42 (7): 579–589. DOI: 10.1038/ng.609

7. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., *et al.* Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* 2020; 52 (7): 680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y

8. McCarthy M.I. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia* 2017; 60 (5): 793–799. DOI: 10.1007/s00125-017-4210-x

9. Pearson E.R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia* 2019; 62 (7), 1107–1112. DOI: 10.1007/s00125-019-4909-y

10. Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. *Сахарный диабет* 2015; 18 (4): 28–34. DOI: 10.14341/DM7681

11. Becker M.L., Pearson E.R., Tkáč I. Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Int J Endocrinol.* 2013; 686315. DOI: 10.1155/2013/686315

12. Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016; 9: 17–29. DOI: 10.2147/PGPM.S84854

13. Wild H. The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2012; 18 (3): S43–S48.

14. Singh S., Usman K., Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7 (15): 302–315. DOI: 10.4239/wjd.v7.i15.302

15. Yan Q. Pharmacogenomics in drug discovery and development. *Humana Press* 2010; 504.

16. Deenen M.J., Cats A., Beijnen J.H., Schellens J.H. Part 1: background, methodology,

and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist* 2011; 16 (6): 811–819. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0258

17. Pernicova I., Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (3): 143–156. DOI: 10.1038/nrendo.2013.256

18. Miller R.A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B., Birnbaum M.J. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 2013; 494 (7436): 256–260. DOI: 10.1038/nature11808

19. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122 (6): 253–270. DOI: 10.1042/CS20110386

20. Gong L., Goswami S., Giacomini K.M., Altman R.B., Klein T.E. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22 (11): 820–827. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22

21. Madiraju A.K., Erion D.M., Rabimi Y., *et al.* Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510 (7506): 542–546. DOI: 10.1038/nature13270

22. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Zhou K., *et al.* Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2011; 43 (2): 117–120. DOI: 10.1038/ng.735

23. DeGorter M.K., Xia C.Q., Yang J.J., Kim R.B. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012; 52: 249–273. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529

24. Umamaheswaran G., Praveen R.G., Damodaran S.E., Das A.K., Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Exp Med.*

2015; 15 (4): 511–517. DOI: 10.1007/s10238-014-0322-564

25. Dujic T., Zhou K., Donnelly L.A., Tavendale R., Palmer C.N., Pearson E.R. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes* 2015; 64 (5): 1786–1793. DOI: 10.2337/db14-1388

REFERENCES

1. Mannino G.C., Andreozzi F., Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35 (3): 3109. DOI: 10.1002/dmrr.3109

2. Imamovic Kadric S., Kulo Cesic A., Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021; 21 (6): 659–671. DOI: 10.17305/bjbm.2021.5646

3. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization, 2018. License: CC BY-NC-SA (in Russian).

4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Personalized therapy for diabetes mellitus: the path from disease to the patient. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 86 (10): 4–9 (in Russian).

5. Smushkin G., Vella A. Genetics of type 2 diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010; 13 (4): 471–477. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833a558d>

6. Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V., et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010; 42 (7): 579–589. DOI: 10.1038/ng.609

7. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* 2020; 52 (7): 680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y

8. McCarthy M.I. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabe-*

tologia 2017; 60 (5): 793–799. DOI: 10.1007/s00125-017-4210-x

9. Pearson E.R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia* 2019; 62 (7): 1107–1112. DOI: 10.1007/s00125-019-4909-y

10. Kononenko I.V., Mayorov A.Yu., Koksharova E.O., Shestakova M.V. Pharmacogenetics of hypoglycemic agents. *Diabetes mellitus.* 2015; 18 (4): 28–34. DOI: 10.14341/DM7681 (in Russian).

11. Becker M.L., Pearson E.R., Tkáč I. Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Int J Endocrinol.* 2013; 686315. DOI: 10.1155/2013/686315

12. Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016; 9: 17–29. DOI: 10.2147/PGPM.S84854

13. Wild H. The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2012; 18 (3): S43–S48.

14. Singh S., Usman K., Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7 (15): 302–315. DOI: 10.4239/wjd.v7.i15.302

15. Yan, Q. Pharmacogenomics in drug discovery and development. *Humana Press* 2010; 504.

16. Deenen M.J., Cats A., Beijnen J.H., Schellens J.H. Part 1: background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist* 2011; 16 (6): 811–819. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0258

17. Pernicova I., Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (3): 143–156. DOI: 10.1038/nrendo.2013.256

18. Miller R.A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B., Birnbaum M.J. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature.* 2013; 494 (7436): 256–260. DOI: 10.1038/nature11808

19. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122 (6): 253–270. DOI: 10.1042/CS20110386

20. Gong L., Goswami S., Giacomini K.M., Altman R.B., Klein T.E. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22 (11): 820–827. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22

21. Madiraju A.K., Erion D.M., Rabimi Y. et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014; 510 (7506): 542–546. DOI: 10.1038/nature13270

22. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Zhou K., et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2011; 43 (2): 117–120. DOI: 10.1038/ng.735

23. DeGorter M.K., Xia C.Q., Yang J.J., Kim R.B. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012; 52: 249–273. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529

24. Umamaheswaran G., Praveen R.G., Damodaran S.E., Das A.K., Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Exp Med*. 2015; 15 (4): 511–517. DOI: 10.1007/s10238-014-0322-564

25. Dujic T., Zhou K., Donnelly L.A., Taven-dale R., Palmer C.N., Pearson E.R. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes*. 2015; 64 (5): 1786–1793. DOI: 10.2337/db14-1388

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, анализ литературных данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 08.09.2023

Принята к публикации: 27.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Киселева, Т.А. Персонализированная терапия сахарного диабета 2-го типа / Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева, Д.Р. Исламова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 73–79. DOI: 10.17816/pmj40573-79

Please cite this article in English as: Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Islamova D.R. Personalized therapy of type 2 diabetes mellitus. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 73-79. DOI: 10.17816/pmj40573-79

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 615.464: 666.5].03: 616.314-089.28.036.8

DOI: 10.17816/pmj40580-89

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЕРАМИЧЕСКИХ НАНОСТРУКТУР, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ АРМИРОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Г.И. Рогожников¹, О.А. Шулятникова^{1*}, О.С. Гилева¹, А.Г. Рогожников¹, В.Н. Никитин²

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

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Российская Федерация

FUNCTIONAL CAPABILITIES OF CERAMIC NANOSTRUCTURES USED FOR REINFORCEMENT OF POLYMER STRUCTURAL MATERIALS FOR DENTAL PURPOSES

G.I. Rogozhnikov¹, O.A. Shuliatnikova^{1*}, O.S. Gileva¹, A.G. Rogozhnikov¹, V.N. Nikitin²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm National Research Polytechnic University, Russian Federation

© Рогожников Г.И., Шулятникова О.А., Гилева О.С., Рогожников А.Г., Никитин В.Н., 2023

тел. +7 342 233 08 97

e-mail: anasko06@mail.ru

[Рогожников Г.И. – профессор кафедры ортопедической стоматологии, доктор медицинских наук, профессор; Шулятникова О.А. (*контактное лицо) – профессор кафедры ортопедической стоматологии, доктор медицинских наук, доцент; Гилева О.С. – заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, доктор медицинских наук, профессор; Рогожников А.Г. – доцент кафедры ортопедической стоматологии, доктор медицинских наук, доцент; Никитин В.Н. – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Вычислительная математика, механика и биомеханика»].

© Rogozhnikov G.I., Shuliatnikova O.A., Gileva O.S., Rogozhnikov A.G., Nikitin V.N., 2023

tel. +7 342 233 08 97

e-mail: anasko06@mail.ru

[Rogozhnikov G.I. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Prosthetic Dentistry; Shuliatnikova O.A. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Prosthetic Dentistry; Gileva O.S. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases; Rogozhnikov A.G. – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Prosthetic Dentistry; Nikitin V.N. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Calculus Mathematics, Mechanics and Biomechanics].

Цель. Биомеханическое обоснование возможности применения пострезекционного протеза obturator, выполненного из полиамидного термоинжекционного материала, дисперсионно армированного наноструктурированным диоксидом титана.

Неуклонный рост частоты выявления новообразований челюстно-лицевой области обуславливает актуальность проблемы комплексного лечения и стоматологической реабилитации пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей. В этом ключе перспективным направлением стоматологического материаловедения является разработка наноструктурированных конструкционных материалов с улучшенными прочностными параметрами, к которым относится диоксид циркония и диоксид титана. Спектр функциональных возможностей применения диоксида циркония различного состава в качестве конструкционного материала для зубного протезирования хорошо изучен, хотя потенциал возможностей применения в ортопедии полностью не исчерпан. В развитии проблемы параллельно изучаются функциональные возможности, преимущества и проблемные вопросы применения в ортопедической стоматологии различных технологических вариантов диоксида титана.

Материалы и методы. В работе применен биомеханический метод математического моделирования. Построение расчётной конечно-элементной модели включало: определение механических свойств материалов; построение геометрической модели; создание конечно-элементной сетки; задание граничных условий силовых воздействий.

Результаты. Предварительно проведенные исследования физико-механических характеристик армированного полиамида показали увеличение максимальных напряжений и модуля Юнга на 8,4 и на 7,2 % соответственно, что соответствует нормативам стандарта ISO 1567: 1999. Результаты биомеханических расчетов прочности элементов протеза-obturator: уровень максимальных напряжений в пределах показателей прочности при горизонтальной нагрузке равен 45,25 МПа, при вертикальной нагрузке (эквивалентное значение напряжений) – 30,88 МПа, максимальные напряжения в зоне контакта с окклюзионной накладкой – 35,00 МПа, деформации, определенные в области нагрузки, – 0,001, а наличие опорно-удерживающих кламмеров распределяет напряжения на поверхности опорного зуба и снижает их на 11 %. Данные факты предопределяют достаточную стабильность и хорошую фиксацию пострезекционного протеза.

Выводы. По результатам проведенных физико-механических исследований верхнечелюстного протеза-obturator из термоинжекционного полиамида, армированного наноразмерным диоксидом титана, определены необходимые прочностные характеристики, конструкции, что указывает на перспективы его клинического применения в практике врача ортопеда-стоматолога для лечения пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей.

Ключевые слова. Дефект верхней челюсти, челюстной протез, биомеханический расчет, полиамидный базисный материал, керамические материалы на основе диоксида циркония, диоксид титана.

Objective. To present biomechanical substantiation of the possibility of using a post-resection obturator prosthesis made of polyamide thermoinjection material, dispersion-reinforced with nanostructured titanium dioxide.

Materials and methods. The biomechanical method of mathematical modeling was applied in the work. The construction of the calculated finite element model included: determination of the mechanical properties of materials; construction of a geometric model; creation of a finite element grid; setting the boundary conditions of force effects.

Results. Preliminary studies of the physical and mechanical characteristics of reinforced polyamide showed an increase in maximum stresses and Ung's modulus by 8,4 % and 7,2 %, respectively, which corresponds to the standards of ISO 1567: 1999. The results of biomechanical calculations of the strength of the elements of the prosthesis-obturator are the following: the level of maximum stresses within the strength indicators under horizontal load is 45,25 MPa, under vertical load (equivalent stress value) – 30,88 MPa, maximum stresses in the contact area with the occlusal pad – 35,00 MPa, deformations determined in the load area – 0,001, and the presence of retaining clasps distributes stresses on the surface of the supporting tooth and reduces them by 11 %. These facts determine a sufficient stability and good fixation of the post-resection prosthesis.

Conclusions. Based on the results of physical and mechanical studies of the maxillary prosthesis-obturator made of thermo-injection polyamide reinforced with nanoscale titanium dioxide, the necessary strength characteristics and structures were determined, that indicates the prospects for its clinical application in the practice of an orthopedic dentist for the treatment of patients with acquired defects of the jaw bones.

Keywords. Defect of upper jaw, jaw prosthesis, biomechanical calculation, polyamide base material, ceramic materials based on zirconium dioxide, titanium dioxide.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика и лечение онкологических заболеваний у населения многих стран мира сохраняет свою актуальность как сложнейшая, до конца не решенная задача медико-социальной значимости. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC; WHO), в мире ежегодно регистрируется более 12 млн новых случаев рака и более 6 млн смертей от него. У населения Российской Федерации ежегодно фиксируют до 450 тыс. новых случаев злокачественных опухолей, около 25 % которых локализовано в челюстно-лицевой области. Последнее актуализирует поиск решений многочисленных лечебно-диагностических проблем современной онкостоматологии, начиная с задач формирования высокого уровня онкологической настороженности, ранней диагностики и скрининга потенциально злокачественных заболеваний полости рта и заканчивая полноценной стоматологической ортопедической эстетико-функциональной реабилитацией пациентов с приобретенными (послеоперационными) дефектами челюстных

костей [1–4]. Медицинская стоматологическая и социальная реабилитация пациентов с дефектами верхней челюсти, особенно при наличии сообщения с полостью носа или верхнечелюстным синусом, требует применения сложных съемных протезов с опорой на сохраненные участки челюсти и имеющих obturating part для создания достаточного герметизма между полостью рта и носа (рис. 1). Как правило, в подобных случаях протез-обтуратор имеет расширенные границы и, как следствие, больший вес, что ухудшает фиксацию и стабилизацию конструкции, приводит к перегрузке оставшихся зубов [5]. В связи с этим при конструировании зубочелюстных протезов представляется обоснованным сделать акцент на применении более легких, функциональных и эстетичных конструкционных материалов с достаточными параметрами прочности. Успешное решение этой задачи на основе биомеханического моделирования – залог полноценной ортопедической стоматологической реабилитации пациента с приобретенными дефектами ЧЛО, достижения желаемого структурно-функционального и эстетического результата.



а



б

Рис. 1. Клинические случаи: а – пациентка М., 65 лет: пострезекционное ороназальное сообщение слева (вид через зеркало); б – пациентка К., 27 лет: пострезекционное ороназальное сообщение справа

В числе устойчивых трендов современного стоматологического материаловедения – разработка наноструктурированных конструкционных материалов и покрытий многофункционального назначения с улучшенными прочностными характеристиками, оптимальными параметрами биосовместимости и токсико-гигиеническими характеристиками. Особый интерес к подобным материалам возникает в ортопедической стоматологии при создании различных видов зубных протезов, что стимулирует научные разработки по созданию высокофункциональных конструкционных материалов многоцелевого назначения. Так, в последнее десятилетие особое внимание уделяется разработке оптимальных рецептур наноструктурированных керамик на основе диоксида циркония [6–8] и диоксида титана [9; 10]. Спектр функциональных возможностей применения диоксида циркония различного состава для зубного протезирования достаточно хорошо изучен, однако потенциал возможностей его применения в современной ортопедии полностью не исчерпан. Особое внимание исследователей привлекает разработка подходов технологической обработки и стабилизация диоксида циркония оксидом иттрия и церия, результатом чего является достижение оптимальной кажущейся плотности и открытой пористости спеченных образцов керамического материала [11; 12]. Оценка параметров острой токсичности и влияния на регенерацию костной ткани разработанной керамики на основе стабилизированного диоксида циркония открывает потенциальную возможность применения данного конструкционного материала в практической деятельности врача-стоматолога [13], что подтверждено биомеханическими расчетами напряженно-деформированного состояния ряда конструкций [14; 15].

Успешные фундаментальные разработки и эффективное применение в целях зубного протезирования диоксида циркония

дало толчок к исследованиям возможностей использования в ортопедической стоматологии наноструктурированных керамик на основе диоксида титана. Несмотря на то, что керамические материалы на основе диоксида циркония и диоксида титана близки по своим физико-механическим свойствам и имеют во многом сходные биомеханические характеристики, потенциал возможностей применения последнего в качестве конструкционного материала в ортопедической стоматологии до конца не раскрыт. Вне поля исследователей – целесообразность применения диоксида титана для армирования полиамидных материалов стоматологического назначения. Обращают на себя внимание данные, что введение в состав полимерного конструкционного материала наноструктурированного диоксида титана в виде дисперсионного армирования приводит к увеличению его предела прочности на 30 % [16; 17], что предопределяет перспективные направления настоящего исследования и его конкретную целевую установку.

Цель исследования – биомеханический анализ модели пострезекционного протеза-обтуратора на верхнюю челюсть, выполненного из термоинжекционного полиамида, дисперсионно армированного наноразмерным диоксидом титана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По совокупности физико-механических характеристик наше внимание привлёк термоинжекционный полиамид *Vertex Thermo-Sens* (ISO-Сертификат 9001: 2008). Отсутствие остаточного мономера, минимальная усадка, высокая плотность в сочетании с небольшим удельным весом ($1,04 \text{ г/см}^3$), отсутствие металлических конструкционных элементов предполагают ряд преимуществ использования данного полиамида для изготовления сложно-челюстных протезов пациентам при

наличии приобретенных дефектов челюстных костей. Кроме этого, возможность применения денто-альвеолярных кламмеров позволяет снизить нагрузку на зубы здоровой половины челюсти и облегчить вес ортопедической конструкции. Для улучшения прочностных характеристик полиамида экспериментально, на этапе термопрессования, было предложено введение в его состав наноразмерного порошка диоксида титана в качестве армирующего компонента (патент РФ на полезную модель № 172668 от 18.07.2017; патент на изобретение РФ № 2631050 от 15.09.2017). Термин «армирование» (от лат. *armo* – вооружаю, снабжаю), в соответствии с трактовкой Большого Энциклопедического Словаря, использовали для обозначения усиления материала или частей конструкции элементами (арматурой) из другого, более прочного материала. Справедливо считали, что именно этот термин подходит для объяснения сути улучшения прочностных свойств и относится к категории дисперсного армирования.

Для обеспечения доказательной базы преимущества конструкции протеза нами совместно с сотрудниками кафедры вычислительная математика, механика и биомеханика ФГАОУ ВО ПНИПУ (зав. кафедрой – д-р тех. наук, профессор В.Ю. Столбов) проведен биомеханический расчет прочности элементов протеза-обтуратора. Создание трехмерной (3D) модели твердого тела осуществлен при помощи 3D-сканера Artec Eva. Далее на основе CAD-модели проводили ее анализ с помощью специализированного программного пакета ANSYS Workbench (Ansys). Расчеты были произведены методом конечных элементов с описанными выше структурой протеза, нагрузками и свойствами. Напряжения сжатия и растяжения, сдвиговые напряжения объединяли и анализировали как одноосный составной эквивалент напряжения Мизеса. В качестве исследуемой области брали фрагмент протеза-обтуратора

и задавали границы перемещений и нагрузок. Биомеханическая модель включала в себя конструкцию протеза, разделённую на две части: зубную и нёбную. Построение имело следующие допущения: 1) материалы протеза однородны и изотропны; 2) среда сплошная, начальные напряжения отсутствуют; 3) нёбная часть протеза фиксирована; 4) к зубной части прикладывается распределенная нагрузка. Для изучения биомеханики верхнечелюстного протеза-обтуратора применяли метод математического моделирования. Построение расчетной конечно-элементной модели заключалось в выполнении следующих этапов: определение механических свойств материалов; построение геометрической модели; создание конечно-элементной сетки; задание граничных условий (условий закрепления, силовых воздействий). При проведении расчетов использована классическая постановка задачи механики упругого изотропного тела, состоящая из уравнений равновесия, геометрических соотношений Коши и закона Гука.

До проведения биомеханических расчетов осуществлено исследование механических свойств полиамидного материала на контрольных (10 шт., $2 \times 30 \times 10$ мм) и экспериментальных (10 шт., $2 \times 30 \times 10$ мм) образцах, армированных наноразмерным диоксидом титана в количестве до 1 мас. %. Исследовали наиболее информативные параметры: прочность на трехточечный изгиб ($\sigma_{\max}$, МПа) и модуль упругости (E , МПа), позволяющие учитывать вертикальные и горизонтальные силы, аналогичные силам, развиваемым зубочелюстной системой во время функции жевания. Испытания экспериментальных образцов проведены на базе Центра экспериментальной механики, кафедры механики композиционных материалов и конструкций ПНИПУ (зав. кафедрой, д. физ.-мат. наук, проф. В.Э. Вильдеман) с применением электромеханической системе *Instron 5965*. В ре-

зультате испытаний получали зависимости «сила – прогиб» и в дальнейшем был осуществлен переход к зависимостям «напряжения – деформации» с определением модуля Юнга и максимальных напряжений. Полученные данные по механическим свойствам полиамида в сравнительном аспекте анализировали с аналогичными параметрами для акриловой пластмассы, взятыми из справочной литературы [18]. По определяемым величинам проведена статистическая обработка с выделением доверительного интервала с вероятностью 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные данные механических испытаний, было определено, что при введении в состав термоинжекционного полиамида армирующего компонента (наноразмерный диоксид титана) происходит увеличение максимальных напряжений и модуля Юнга на 8,4 и на 7,2 % соответственно, что отвечает нормативам стандарта ISO 1567: 1999 Dentistry – Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов).

Биомеханическое моделирование спроектированной ситуации в условиях нагрузки показало, что максимальные напряжения

верхнечелюстного протеза-обтуратора располагаются на границе нёбной части протеза и искусственных зубов (рис. 2). При этом величина вертикальной нагрузки (эквивалентное значение напряжений) в модели протеза из полиамида составило 31,47 МПа, тогда как в модели из полиамида, армированного наноразмерным диоксидом титана, это значение равнялось 30,88 МПа (рис. 3, а).

Кроме этого, при горизонтальной нагрузке максимальные напряжения для биомеханической модели, выполненной из полиамида, составили 46,5 МПа, а при его армировании диоксидом титана – 45,25 МПа (рис. 3, б). Определенный практический интерес имеют следующие полученные данные: наличие оставшихся после операции резекции краевых фрагментов опорной костной ткани протезного ложа верхней челюсти позволяет снизить уровень напряжений на 1–2 % (30,55 и 44,33 МПа соответственно), достигнуть стабильности конструкции протеза с минимизацией полей перемещений до 0,37 мм. Это связано со свойствами податливости слизистой оболочки рта, которая позволяет смягчить зону контакта – протезное ложе-протез, что благоприятно сказывается на стабильности протеза.

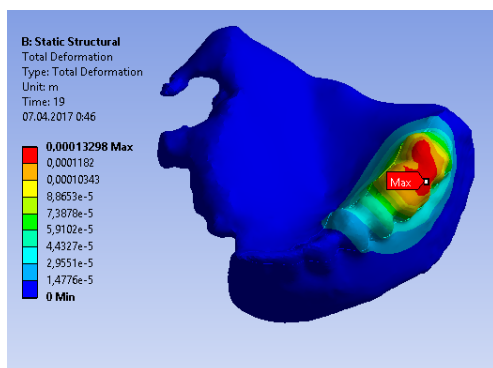
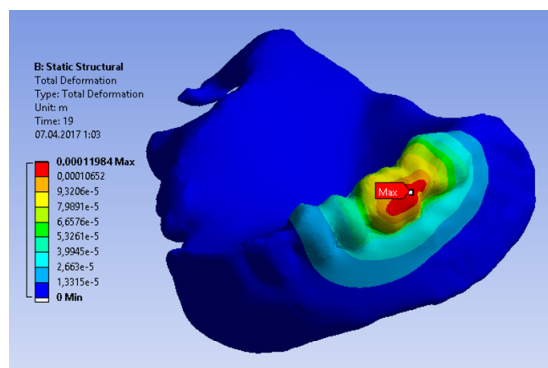
*а**б*

Рис. 2. 3D-модель пострезекционного протеза на верхнюю челюсть (биомеханическое моделирование спроектированной ситуации): а – поле перемещений и максимальные значения при вертикальной нагрузке; б – поле перемещений и максимальные значения при горизонтальной нагрузке

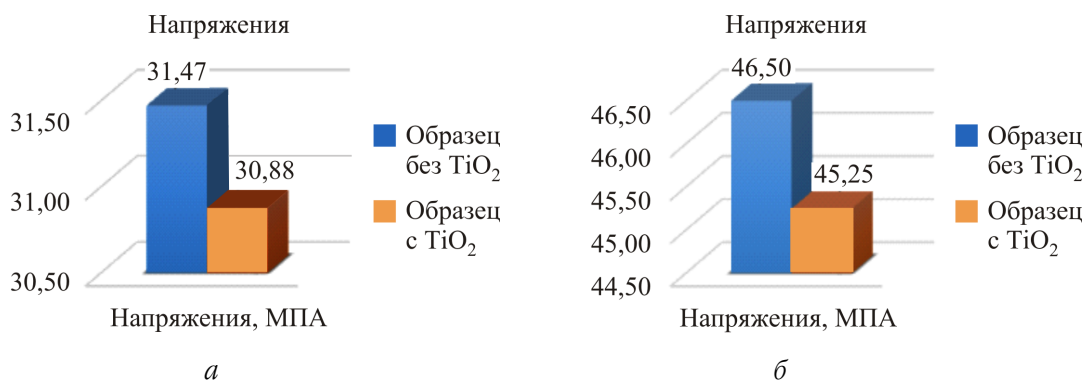


Рис. 3. Данные биомеханических расчетов вертикальных и горизонтальных нагрузок:
 а – поле эквивалентных напряжений и максимальные значения при вертикальной нагрузке;
 б – поле эквивалентных напряжений и максимальные значения при горизонтальной нагрузке

Следует отметить, что чрезмерное напряжение протеза-обтуратора в зоне контакта с протезным ложем является потенциальным фактором риска атрофии краевой костной ткани области резекции, а необоснованный выбор конструкционного материала протеза способен приводить к высоким напряжениям в самом протезе и разрушению его элементов. Поэтому оценка пикового уровня напряжений в конструкции протеза-обтуратора имеет важное значение. Согласно проведенным биомеханическим расчетам, уровень максимальных напряжений армированного диоксидом титана полиамида находился в пределах показателей прочности и составил 45,25 МПа. Таким образом, его деформации и напряжения соответствуют физически предполагаемому представлению напряженно-деформированного состояния пострезекционного протеза-обтуратора. Кроме этого, включение в конструкцию протеза-обтуратора опорно-удерживающих кламмеров, выполненных из этого же полиамида, приводит к распределению напряжений на поверхности зуба за счет окклюзионной нагрузки. При этом максимальные напряжения в полимере, армированным наноразмерным диоксидом титана, в зоне контакта с окклюзионной накладкой дости-

гают 35,00 МПа, а деформации, определенные в области нагрузки, равны 0,001, что свидетельствует о достаточной стабильности и хорошей фиксации пострезекционного протеза. В случае исключения окклюзионной накладки из конструкции протеза-обтуратора происходит увеличение эквивалентных напряжений до 39 МПа, т.е. нагрузка на опорный зуб увеличивается на 11 %, что со временем неизбежно приведет к его функциональной перегрузке.

Выводы

Биомеханические расчеты модели протеза-обтуратора на верхнюю челюсть, изготовленного из термоинжекционного полиамида *Vertex ThermoSens*, армированного наноразмерным диоксидом титана, открывают новые перспективные возможности его использования в практической деятельности врача ортопеда-стоматолога. Доказаны необходимые прочностные характеристики армированного диоксидом титана полиамидного материала, соответствующие требованиям ГОСТ 31572-2012 «Материалы полимерные для базисных зубных протезов. Технические требования. Методы испытаний» и международному стандарту ISO 1567:

1999 Dentistry – Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов), а введение в конструкцию протеза опорно-удерживающего кламмера из этого же материала обеспечивает распределение и уменьшение возникающих напряжений в опорном зубе без нарушения фиксации и стабилизации протеза с сохранением условий его прочности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гилева О.С., Либик Т.В., Казанцева Е.В., Кодзаева Э.С. Оценка уровня онкологической настороженности в системе онкостоматологической профилактики. *Dental Forum* 2019; 4: 28–29.
2. Епифанова С.А., Поляков А.П., Ребрикова И.В., Дорохин Д.В., Шапран С.О. Послеоперационные дефекты верхней челюсти. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2018; 13 (4): 132–136.
3. Халявина И.Н., Гилева О.С., Либик Т.В., Кошкин С.В., Куклина Е.А., Куклин Н.С. Оценка эффективности комплексной стоматологической реабилитации пациентов с отдельными формами предрака полости рта. *Эндодонтия Today* 2019; 17 (3): 13–16.
4. Шулятникова О.А. Оптимизация ортопедического этапа лечения в комплексной специализированной помощи пациентам с дефектами челюстно-лицевой области. *Российский стоматологический журнал* 2016; 2: 94–98.
5. Лечение больных с дефектами челюстных костей. Под ред. Ф.И. Кислых, Г.И. Рогожников, М.Д. Кацнельсон. М.: Медицинская книга 2006; 196.
6. Лебеденко И.Ю. Современные отечественные материалы для безметалловых зубных протезов. *Стоматология* 2017; 1 (96): 60–62.
7. Лебеденко И.Ю., Назарян Р.Г., Романкова Н.В., Максимов Г.В., Вураки Н.К. Сопоставительный анализ современных методов изготовления мостовидных зубных протезов на основе диоксида циркония. *Российский стоматологический журнал* 2015; 19 (2): 6–9.
8. Рогожников А.Г., Гилева О.С., Ханов А.М., Шулятникова О.А., Рогожников Г.И., Пьянкова Е.С. Применение цифровых технологий для изготовления диоксидциркониевых зубных протезов с учетом индивидуальных параметров зубочелюстной системы пациента. *Российский стоматологический журнал* 2015; 1: 46–51.
9. Оксиды титана, церия, циркония, иттрия, алюминия. Свойства, применение и методы получения. Под ред. З.Р. Исмагилов, В.В. Кузнецов, Л.Б. Охлопкова. Новосибирск: Изд-во СО РАН 2010; 246.
10. Porozova S.E., Gurov A.A., Kamenshikov O. Yu., Shuliatnikova O.A., Rogozhnikov G.I. Study of a Nanostructured Anatase Coating on the Rutile Surface. *Russian journal of non-ferrous metals* 2019; 60 (2): 194–199.
11. Порозова С.Е., Рогожников А.Г., Шокков В.О., Поздеева Т.Ю. Оптимизация условий получения нанопорошков диоксида циркония по золь-гель методу. *Новые огнеупоры* 2020; (11): 38–43.
12. Рогожников А.Г. Способ получения и физико-механические испытания отечественных керамических материалов на основе диоксида циркония из наноструктурированных порошков. *Уральский медицинский журнал* 2015; 133 (10): 113–119.
13. Рогожников А.Г. Биологические свойства модифицированных гранул диоксида циркония (по данным экспериментальных исследований). *Проблемы стоматологии* 2015; 11 (3–4): 49–56.
14. Жолудев С.Е., Иалев Ю.Н. Эстетический и биомеханический подход к изготовлению индивидуальных штифтовых конструкций. Сборник трудов всероссийской V научно-практической конференции с международным участием. Киров 2021; 70–72.

15. Няшин Ю.И., Рогожников Г.И., Рогожников А.Г., Никитин В.Н., Асташина Н.Б. Биомеханический анализ зубных имплантатов из сплава титана и диоксида циркония. *Российский журнал биомеханики* 2012; 1 (55): 102–109.

16. Лукьянов С.И., Бандура А.В., Эварестов Р.А. Температурная зависимость модуля Юнга нанотрубок на основе диоксида титана TiO_2 : молекулярно-механическое моделирование. *Физика твердого тела* 2015; 57 (12): 2391–2399.

17. Шулятникова О.А., Рогожников Г.И., Порозова С.Е., Рогожников А.Г., Леушина Е.И. Функциональные наноструктурированные материалы на основе диоксида титана для использования в ортопедической стоматологии. *Проблемы стоматологии* 2020; 16 (1): 171–177.

18. Зотов А.И., Демченко Д.Н. Базисные полимеры, применяемые в стоматологии для изготовления съёмных пластиночных протезов и аппаратов. *Молодой ученый* 2015; 13: 270–274.

REFERENCES

1. Gileva O.S., Libik T.V., Kazanceva E.V., Kodzaeva E.S. Assessment of the level of oncological alertness in the system of oncostomatological prevention. *Dental Forum* 2019; 4: 28–29 (in Russian).

2. Epifanova S.A., Polyakov A.P., Rebrikova I.V., Dorobin D.V., SHapran S.O. Postoperative defects of the upper jaw. *Vestnik Nacional'nogo mediko-birurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova* 2018; 13 (4): 132–136 (in Russian).

3. Halyavina I.N., Gileva O.S., Libik T.V., Kosbkin S.V., Kuklina E.A., Kuklin N.S. Evaluation of the effectiveness of complex dental rehabilitation of patients with certain forms of oral precancerous. *Endodontiya Today* 2019; 17 (3): 13–16 (in Russian).

4. SHulyatnikova O.A. Optimization of the orthopedic stage of treatment in complex

specialized care for patients with defects of the maxillofacial region. *Rossiyskij stomatologicheskij zhurnal* 2016; 2: 94–98 (in Russian).

5. Treatment of patients with jaw bone defects. Pod red. F.I. Kislyh, G.I. Rogozhnikov, M.D. Kacnel'son. Moscow: Medicinskaya kniga 2006; 196 (in Russian).

6. Lebedenko I. YU. Modern domestic materials for metal-free dentures. *Stomatologiya* 2017; 1 (96): 60–62 (in Russian).

7. Lebedenko I. YU., Nazaryan R.G., Romankova N.V., Maksimov G.V., Vuraki N.K. Comparative analysis of modern methods of manufacturing bridge-shaped dentures based on zirconium dioxide. *Rossiyskij stomatologicheskij zhurnal* 2015; 19 (2): 6–9 (in Russian).

8. Rogozhnikov A.G., Gileva O.S., Hanov A.M., SHulyatnikova O.A., Rogozhnikov G.I., Pyankova E.S. The use of digital technologies for the manufacture of zirconium dioxide dentures, taking into account the individual parameters of the dental system of the patient. *Rossiyskij stomatologicheskij zhurnal* 2015; 1: 46–51 (in Russian).

9. Oxides of titanium, cerium, zirconium, yttrium, aluminum. Properties, application and methods of obtaining. Pod red. Z.P. Ismagilov, V.V. Kuznecov, L.B. Ohlopokova Novosibirsk: Izdvo SO RAN 2010; 246 (in Russian).

10. Porozova S.E., Gurov A.A., Kamenshikov O. Yu., Shulyatnikova O.A., Rogozhnikov G.I. Study of a Nanostructured Anatase Coating on the Rutile Surface. *Russian journal of non-ferrous metals* 2019; 60 (2): 194–199 (in Russian).

11. Porozova S.E., Rogozhnikov A.G., SHokov V.O., Pozdeeva T. YU. Optimization of conditions for obtaining zirconium dioxide nanopowders by sol-gel method. *Novye ognepupory* 2020; (11): 38–43 (in Russian).

12. Rogozhnikov A.G. Method of preparation and physico-mechanical testing of domestic ceramic materials based on zirconium dioxide from nanostructured powders. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2015; 133 (10): 113–119 (in Russian).

13. Rogozhnikov A.G. Biological properties of modified zirconium dioxide granules (according to experimental studies). *Problemy stomatologii* 2015; 11 (3–4): 49–56 (in Russian).

14. ZHoludev S.E., Ivlev YU.N. Aesthetic and biomechanical approach to the production of individual pin structures. *Sbornik trudov vsereossijskoj V nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. Kirov 2021: 70–72 (in Russian).

15. Nyashin YU. I., Rogozhnikov G.I., Rogozhnikov A.G., Nikitin V.N., Astashina N.B. Biomechanical analysis of dental implants made of titanium and zirconium dioxide alloy. *Rossijskij zhurnal biomekhaniki* 2012; 1 (55): 102–109 (in Russian).

16. Luk'yanov S.I., Bandura A.V., Evarestov R.A. Temperature dependence of Young's modulus of titanium dioxide-based TiO₂ nanotubes: molecular mechanical modeling. *Fizika tverdogo tela* 2015; 57 (12): 2391–2399 (in Russian).

17. Shulyatnikova O.A., Rogozhnikov G.I., Porozova S.E., Rogozhnikov A.G., Leushina E.I. Functional nanostructured materials based on titanium dioxide for use in orthopedic dentistry. *Problemy stomatologii* 2020; 16 (1): 171–177 (in Russian).

18. Zotov A.I., Demchenko D.N. Basic polymers used in dentistry for the manufacture of removable plate prostheses and devices. *Molodoj uchenyj* 2015; 13: 270–274 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 11.09.2023

Принята к публикации: 22.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Функциональные возможности керамических наноструктур, используемых для армирования полимерных конструкционных материалов стоматологического назначения / Г.И. Рогожников, О.А. Шулятникова, О.С. Гилева, А.Г. Рогожников, В.Н. Никитин // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 80–89. DOI: 10.17816/pmj40580-89

Please cite this article in English as: Rogozhnikov G.I., Shulyatnikova O.A., Gileva O.S., Rogozhnikov A.G., Nikitin V.N. Functional capabilities of ceramic nanostructures used for reinforcement of polymer structural materials for dental purposes. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 80–89. DOI: 10.17816/pmj40580-89

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616-053.2: 373.17

DOI: 10.17816/pmj40590-99

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ЗА ВРЕМЯ ПРЕБЫВАНИЯ В ЛЕТНЕМ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОМ ЦЕНТРЕ

А.А. Антонова^{1*}, Е.И. Сомова², Э.А. Тимаева¹, Н.Ю. Манджиева¹, А.Т. Биймурзаева¹

¹*Астраханский государственный медицинский университет,*

²*Частное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть», г. Астрахань,
Российская Федерация*

EFFICIENCY OF IMPROVING HEALTH OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WHILE STAYING IN SUMMER RECREATION CENTER

A.A. Antonova^{1*}, E.I. Somova², E.A. Timaeva¹, N.Yu. Mandzhieva¹, A.T. Biymurzaeva¹

¹*Astrakhan State Medical University,*

²*Private Healthcare Institution "Medicosanitary Unit", Astrakhan, Russian Federation*

Цель. На основании оценки состояния здоровья детей в летнем оздоровительном центре с круглосуточным пребыванием дать оценку эффективности оздоровления в каникулярный период летней оздоровительной кампании.

Материалы и методы. В динамике были обследованы 377 детей и подростков в возрасте от 7 до 15 лет (203 девочек и 174 мальчика) в условиях круглосуточного пребывания на базе детского оздоровительного центра в период действия 21-дневной смены. Оценка эффективности оздоровления осуществлялась

© Антонова А.А., Сомова Е.И., Тимаева Э.А., Манджиева Н.Ю., Биймурзаева А.Т.

тел. +7 961 799 68 93

e-mail: fduescn-2010@mail.ru

[Антонова А.А. (контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последилового образования, ORCID ID: 0000-0003-2581-0408; Сомова Е.И. – главный врач; Тимаева Э.А. – студентка лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0003-2541-937X; Манджиева Н.Ю. – студентка лечебного факультета; Биймурзаева А.Т. – студентка лечебного факультета].

©Antonova A.A., Somova E.I., Timaeva E.A., Mandzhieva N.Yu., Biymurzaeva A.T., 2023

tel. +7 961 799 68 93

e-mail: fduescn-2010@mail.ru

[Antonova A.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with Postgraduate Course, ORCID ID: 0000-0003-2581-0408; Somova E.I. – Chief Physician; Timaeva E.A. – student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0003-2541-937X; Mandzhieva N.Yu. – student, Faculty of Medicine; Biymurzaeva A.T. – student, Faculty of Medicine].

на основании анализа антропометрических, физиометрических показателей, медицинской документации о состоянии здоровья ребенка, а также опроса родителей о результатах оздоровления.

Результаты. Высокая эффективность оздоровления выявлена у 95 % отдыхающих, низкая эффективность – у 4 %, отсутствовала – у 1 %. Максимальная динамика показателей массы тела отмечается у 1,8 % детей. Положительную тенденцию перехода в группу среднего физического развития наблюдали у 3 детей с дефицитом массы тела и у 4 с избытком массы тела. Все опрошенные родители положительно оценили форму деятельности оздоровительного учреждения.

Выводы. Активное привлечение детей разного возраста в детские организации отдыха и оздоровления позволит повысить уровень состояния здоровья школьников. Участие родителей или законных представителей в исследовании эффективности летней оздоровительной кампании позволит скорректировать принципы организации и проследить ее долгосрочные эффекты.

Ключевые слова. Дети и подростки, отдых и оздоровление, оздоровительный центр, летний каникулярный период.

Objective. To assess the effectiveness of health improvement during the vacation period of summer recreation campaign based on the assessment of the health status of children in a summer recreation center.

Materials and methods. A total of 377 children and adolescents aged 7 to 15 years (203 girls and 174 boys) were examined in conditions of a twenty-four-hour stay at the children's recreation center during the period of 21 days. The effectiveness of recreation was evaluated on the basis of an analysis of anthropometric, physiometric indicators, medical documentation of children's health, and a survey of parents about the results of recreation.

Results. High efficiency of improvement of the health was revealed in 95 % of vacationers, low efficiency was noted in 4 %, no efficiency – in 1 % of children. The maximum dynamics of body weight indicators was observed in 1.8 % of children. A positive trend of transition to the group of average physical development was observed in 3 children with body weight deficiency and in 4 – with excess body weight. All the parents interviewed, positively assessed the form of activity of the health institution.

Conclusions. An active involvement of children of different age in children's recreation organizations will improve the level of health of schoolchildren. The participation of parents or legal representatives in the study of the effectiveness of summer recreation campaign will allow adjusting the principles of organization and long-term effects.

Keywords. Children, teenagers, rest and health improvement, recreation center, summer vacation period.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования специалистов в области педиатрии и гигиены демонстрируют достаточно противоречивые данные о состоянии здоровья и физического развития детей и подростков различных регионов нашей страны [1–6]. Однако мнения специалистов сходятся в том, что чаще отрицательная тенденция уровня здоровья выявляется среди детей школьного возраста [7–12]. Современная система образования и условия обучения в школе нацелена на сохранение и укрепление здоровья обучающихся, что подкрепляется различными федеральными и региональными программами [13; 14]. Несмотря

на это, специалисты отмечают сохраняющийся уже на протяжении нескольких десятилетий высокий уровень заболеваемости среди школьников [15]. Преобладающими остаются заболевания опорно-двигательного аппарата, органов зрения, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и нервной системы [16; 17]. Двигательная активность, экологические факторы, питание, умственная и психологическая нагрузка являются основными факторами формирования растущего организма [18–20]. Известно, что при этом важную роль играют не только условия проживания и обучения, но и отдыха.

Рациональная организация режима дня и процесса обучения в течение года играют

немаловажную роль в процессе развития ребенка. Каникулярное время является периодом, позволяющим организму ребенка восстановить функциональные резервы и снизить «цену адаптации» за успешность обучения. Именно поэтому его используют как период для оздоровления [21]. Основным акцент, конечно же, приходится на летний каникулярный период, так как его продолжительность позволяет организовать полноценную программу мероприятий по организации отдыха и укреплению здоровья [22].

На современном этапе в РФ функционируют различного типа организации отдыха и оздоровления детей (далее – лагеря): сезонные, круглогодичные, организованные образовательными организациями, с круглосуточным или дневным пребыванием, лагеря труда и отдыха, детские лагеря палаточного типа, профильные или различной тематической направленности, лагеря при организациях социального обслуживания и санаторно-курортных организациях и др. [23]. Многие авторы, посвятившие свои исследования изучению эффективности работы лагерей, при этом отмечают большую учебно-воспитательную направленность организаций. Большинство исследований условий пребывания детей в оздоровительных организациях проведено специалистами в области образования.

Различная направленность деятельности, ориентированность в большей степени на воспитательную работу, отсутствие единых критериев оценки эффективности оздоровительной кампании диктует необходимость тщательного наблюдения и создания полноценной базы результатов, основанной на систематическом анализе работы лагерей различных типов, с целью научного обоснования критериев оценки и факторов оздоровления [23–27].

Цель исследования – на основании оценки состояния здоровья детей в летнем

оздоровительном центре с круглосуточным пребыванием дать оценку эффективности оздоровления в каникулярный период летней оздоровительной кампании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в условиях пребывания детей и подростков на базе детского оздоровительного центра А.С. Пушкина круглосуточного пребывания, в течение одной смены, организованной в период летней оздоровительной кампании 2022 г. В динамике были обследованы 377 детей и подростков в возрастном составе от 7 до 15 лет (203 девочек и 174 мальчиков). Все дети получили комплекс оздоровительных мероприятий в период действия смены (21 дня), ежедневно:

- 1) организация правильного и здорового питания и витаминизация блюд;
- 2) физкультурно-оздоровительная работа:
 - утренняя гимнастика с элементами оздоровительных физических упражнений на свежем воздухе по 20 мин;
 - воспитание физической культуры;
 - организация занятий спортом и физическими упражнениями с учетом индивидуальных особенностей здоровья;
 - закаливающие процедуры: воздушные, солнечные ванны и водные процедуры;
 - прогулки на свежем воздухе (пешие прогулки, подвижные и спортивные игры);
- 3) классическая релаксирующая музыка перед сном.

На территории оздоровительного центра расположены три бассейна, спортивные площадки для занятий футболом, баскетболом, волейболом, большим теннисом, игровые площадки, тренажерный зал, который оснащен современным спортивным оборудованием. Имеются столы для игры в настольный теннис. Детям был предоставлен широкий выбор секций: хореография, вокал, рисунки, рукоделие, настольные игры и др.

Все занятия и мероприятия проводились профессиональными тренерами либо учителями физической культуры.

Оценка эффективности оздоровления осуществлялась согласно методическим рекомендациям (МР) № 2.4.4.0127-18 «Методика оценки эффективности оздоровления в стационарных организациях отдыха и оздоровления детей» в первый день заезда и за один день до окончания смены. В качестве критериев оценки эффективности оздоровления детей использованы рекомендованные данные динамики показателей: измерений роста, массы тела, мышечной силы и жизненной емкости легких. Для интерпретации показателей применена система баллов. Комплексная оценка оздоровления ребёнка оценивалась суммой баллов всех показателей: выраженный оздоровительный эффект – 12–16 баллов; слабый – 6–11 баллов; отсутствие эффекта – менее 6 баллов.

Анализ результатов наблюдения детей и подростков в оздоровительном центре в течение смены основывался на осмотрах врачом. Оценка показателей эффективности оздоровления определялась количеством набранных баллов по результатам антропометрических и физиометрических измерений, проводимых по общепринятым методикам в начале смены и по ее окончании:

- физическое развитие ребенка – рост и масса тела;

- состояние дыхательной системы – оценка жизненной емкости легких (ЖЕЛ), регистрировалась с помощью спирометра (сухого портативного);

- состояние физической подготовленности – оценка силы мышц сгибателей кисти (кистевая динамометрия), регистрировалась с помощью кистевого динамометра ДК-25.

Исследование проведено с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщества.

Хранение и обработка первичных данных проводилась посредством программного обеспечения Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий определялась с применением парного критерия Уилкоксона, а также критерия хи-квадрат Пирсона. Различия сравниваемых результатов считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе возрастных групп детей, посещающих лагерь, выявилось преобладание детей младшего школьного возраста – 61,8 % (рис. 1).

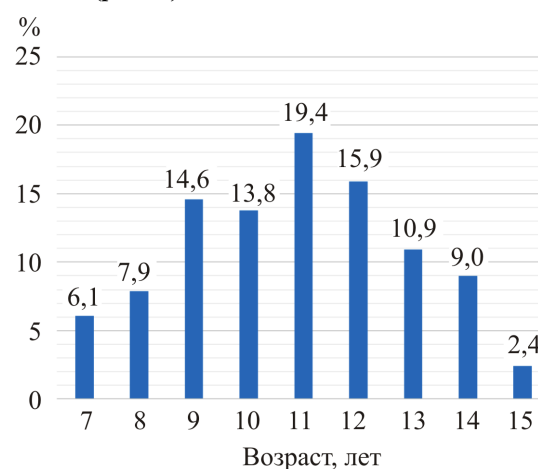


Рис. 1. Распределение детей и подростков, пребывающих в лагере, по возрасту

Исходные показатели здоровья детей и подростков оценивались по распределению детей на группы здоровья, группы занятий физкультурой, уровня физического развития и степени его гармоничности.

При первичной оценке большинство отдыхающих было отнесено к первой группе здоровья (66,3 %), т.е. абсолютно здоровых детей; ко II группе (дети с функциональными

нарушениями здоровья) отнесено 90 человек, или 23,9 % от всех детей; с III группой здоровья (дети имеющих хронические заболевания в стадии ремиссии) было 37 человек (9,8 %). На момент прибытия в оздоровительный центр 97,1 % (366) детей имели гармоничное физическое развитие. При этом выявлено, что мальчиков с гармоничным развитием, было достоверно больше, чем девочек, – 60,1 и 45,7 % соответственно ($p = 0,04$). У 11 человек (2,9 %) отмечалось дисгармоничное, при этом достоверно большей степени за счет избытка дефицита массы тела по сравнению с количеством случаев с недостатком массы тела ($p = 0,038$). По состоянию здоровья 338 детей (89,7 %) были отнесены к основной группе для занятий физической культурой и 39 детей (10,3 %) – к подготовительной ($p = 0,012$). Общее число детей с хронической патологией, находящихся на диспансерном учете, составило 44 % обследуемых. В структуре нозологий преобладали хронические функциональные расстройства органов пищеварения (15 %), болезни глаза и его придаточного аппарата (9 %), нервной системы (8,4 %), костно-мышечной системы и соединительной ткани (6,6 %) и др.

В конце смены число детей с дисгармоничным физическим развитием снизилось по сравнению с началом смены за счет изменения показателя массы тела – 2,9 % и 1,8 % соответственно (критерий Уилкоксона, $p = 0,037$). При оценке показателей физического развития детей установлено, что максимальная динамика показателей физического развития в категории массы тела отмечается у 1,8 % детей. Положительную тенденцию перехода в группу среднего физического развития в течение оздоровительной смены наблюдали у 3 детей с дефицитом массы тела и у 4 с избытком массы тела. Отрицательная динамика отмечена у 2 детей, перешедших из группы среднего физическо-

го развития в начале смены в группу с дефицитом массы тела.

Среди детей с высоким уровнем физической активности в течение смены выявлена более выраженная динамика показателей функционального состояния их организма во время пребывания в оздоровительном центре.

Удельный вес детей с высокой эффективностью оздоровления составил 95 %, низкая эффективность оздоровления отмечалась у 4 % (критерий Уилкоксона, $p < 0,001$); эффективность оздоровления отсутствовала у 1 % отдохнувших в 2022 г. детей. Основная причина отсутствия у детей оздоровительного эффекта заключалась в отсутствии положительной динамики функций внешнего дыхания и кистевой силы рук. Дети с дефицитом массы тела стабильно демонстрируют наиболее высокие величины показателей, характеризующих суммарно эффективность оздоровления.

Разработка критериев эффективности лагеря должна проводиться с учетом длительности эффекта. Недостаточно оценивать состояние здоровья детей без анализа эффективности процесса оздоровления в течение последующего учебного года. Представляется возможным исследование мнения родителей или законных представителей ребенка об эффекте оздоровительной кампании.

В нашем исследовании для оценки мнения родителей об организации отдыха и оздоровления детей приняли участие 100 родителей, пройдя анонимный опрос после окончания смены. Все опрошенные родители детей, отдыхающих в оздоровительном центре, положительно оценили форму деятельности оздоровительного учреждения. Главной целью пребывания детей в центре, по мнению родителей, является отдых, оздоровление, приобретение коммуникативных навыков и поиск новых друзей (77 %). По мнению родителей, на оздоровление детей и

подростков в центре влияют повышение физической активности, питание, условия пребывания детей и др. (рис. 2).

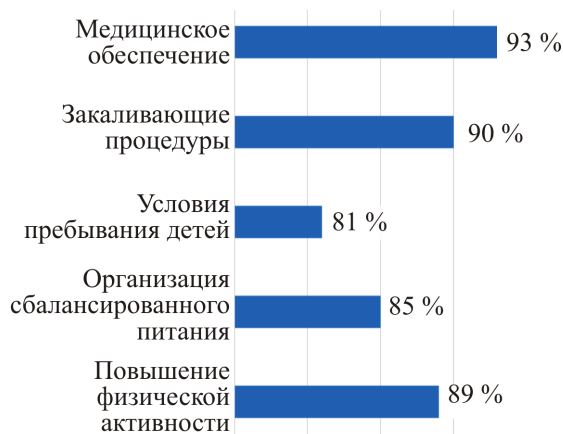


Рис. 2. Мнение родителей об организации отдыха и оздоровления детей в оздоровительном центре

Всего четверть опрошенных респондентов (27 %) считают, что на оздоровление детей и подростков влияет продолжительность смены.

Самой любимой формой проведения досуга для детей стали занятия в бассейне – практически все дети (93 %) его посещали регулярно, а остальные были 3–4 раза в неделю.

Выводы

Подводя итоги вышесказанному, оздоровительная работа, проведенная на стандартных принципах в загородном детском оздоровительном центре круглосуточного пребывания, благоприятно влияет на физическое развитие детей и подростков. Это свидетельствует, что в оздоровительном центре должное внимание уделяется физкультурно-оздоровительным мероприятиям, соблюдению рационального распорядка дня и организации питания, а также досугу детей и подростков.

Представляя собой одну из самых больших площадок организации досуга детей вне учебного процесса, летние лагеря позволяют повысить уровень физической активности детей [28]. Повсеместное распространение и активное привлечение детей разного возраста, в том числе подросткового, позволит повысить уровень состояния здоровья среди детского населения. Участие родителей или законных представителей в исследовании эффективности летней оздоровительной кампании позволит скорректировать принципы организации и проследить ее долгосрочные эффекты.

Библиографический список

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. Казанский медицинский журнал 2018; 99 (4): 698–705. DOI: 10.17816/kmj2018-698.
2. Грицинская В.Л., Гладкая В.С. Оценка физического развития школьников северных регионов Западной Сибири. Профилактическая медицина 2022; 25 (2): 37–41. DOI: 10.17116/profmed2022502137.
3. Антонова А.А., Сагитова Г.Р., Яманова Г.А., Середя В.М. Оценка физического развития детей и подростков г. Астрахани, как необходимость создания региональных стандартов. Астраханский медицинский журнал 2022; 17 (4): 47–57. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.4.47.57.
4. Милушкина О.Ю., Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Скоблина Н.А., Скоблина Е.В. Региональные сценарии роста и развития российских школьников в 2020-х годах. Вестник новых медицинских технологий 2022; 16 (6): 60–65. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-2-3.
5. Попов В.И., Ушаков И.Б., Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Скоблина Н.А. Многолетняя динамика физического развития де-

тей в России. Экология человека 2022; 2: 119–128.

6. *Abdumuxtarova M.* Organization of medical support of the educational process in modern conditions as a factor determining the state of health of school-age children (literature review). International Journal of Scientific Pediatrics 2022; 1: 10–22. DOI: 10.56121/2181-2926-2022-1-10-22.

7. *Ткачук Е.А., Филиппов Е.С., Жданова-Заплесвичко И.Г.* Состояние здоровья школьников в условиях реформирования образования. Сибирский медицинский журнал 2012; 110 (3): 14–17.

8. *Кучма В.Р., Рапопорт И.К., Сухарева Л.М., Скоблина Н.А., Седова А.С., Чубаровский В.В., Соколова С.Б.* Здоровье детей и подростков в школьном онтогенезе как основа совершенствования системы медицинского обеспечения и санитарно-эпидемиологического благополучия обучающихся. Здравоохранение Российской Федерации 2021; 65 (4): 325–333.

9. *Яманова Г.А., Антонова А.А.* Сравнительная характеристика физического развития учащихся кадетских и общеобразовательных учреждений. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2022; 10 (4): 373–380. DOI: 10.23888/HMJ2022104373-380.

10. *Марченко Б.И., Журавлев П.В., Айдинов Г.Т.* Оценка состояния здоровья детей и подростков-школьников по результатам профилактических медицинских осмотров. Гигиена и санитария 2022; 101 (1): 62–76. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-1-62-76.

11. *Журавлева И.В., Лакомова Н.В.* Школа как фактор формирования отношения школьников к здоровью. Новой школе – здоровые дети: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции. Воронежский государственный педагогический университет. Воронеж 2022; 97–101.

12. *Китова А.Л.* Сравнительный анализ состояния здоровья населения регионов

уральского федерального округа. Вестник Института экономики Российской академии наук 2021; 2: 166–181. DOI: 10.52180/2073-6487_2021_2_166_181.

13. Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства: Указ Президента РФ от 29.05.2017 № 240. М. 2017.

14. Семья, материнство и детство, available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13807>.

15. *Курбанов М.У.* Влияние среды обучения на здоровье российских школьников. Известия Российской военно-медицинской академии 2022; 41 (S2): 251–254.

16. Российский статистический ежегодник. 2022: стат.сб. Росстат. Р76. М. 2022; 691.

17. *Козловский А.А., Порфененко Л.А., Грибанов А.В.* Сравнительный анализ состояния здоровья городских школьников 1–11 классов. Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической с международным участием: в 3 т. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет 2022; 2: 73–77.

18. *Яманова Г.А., Антонова А.А.* Значимость факторов образовательного пространства в формировании здоровья детей. Профилактическая медицина 2022; 25 (2): 113–118. DOI: 10.17116/profmed20225021113.

19. *Кучма В.Р., Соколова С.Б., Рапопорт И.К., Чубаровский В.В.* Влияние поведенческих факторов риска на формирование отклонений в состоянии здоровья обучающихся. Гигиена и санитария 2022; 101 (10): 1206–1213. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1206-1213.

20. *Зулькарнаева А.Т., Поварго Е.А., Зулькарнаев Т.Р., Овсянникова Л.Б., Агафонов А.И.* Влияние отдельных факторов на состояние здоровья школьников. Здоровье населения и среда обитания 2012; 233 (8): 29–31.

21. *Жданова Л.А., Шишова А.В.* Современные школьники: особенности адаптации и динамика здоровья. Вестник Иванов-

ской медицинской академии 2022; 27 (1): 5–10.

22. Гаврюшин М.Ю., Маркелова С.В., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Сазонова О.В. Оценка эффективности оздоровления детей в лагерях: современные проблемы и пути решения. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2021; 98 (4): 32–41. DOI: 10.17116/kurort20219804132.

23. Седова А.С. Анализ современных подходов к оценке эффективности отдыха детей и их оздоровления (научный обзор). Сообщение I. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья 2020; 2: 24–37.

24. Новикова И.И., Ерофеев Ю.В., Ветних П.А., Ищенко А.И., Савченко О.А., Флянку И.П. Гигиенические основы оценки эффективности оздоровления детей и подростков в летних стационарных загородных лагерях. Вестник Российского государственного медицинского университета 2013; 5–6: 92–95.

25. Варнавских Е.А., Ляпин В.А. Козырева Ф.У. Формы летнего отдыха и оздоровления детей и подростков (обзор литературы). Омский научный вестник 2015; 1 (138): 41–46.

26. Танина Н.А. Оценка эффективности оздоровительных мероприятий в летних загородных учреждениях отдыха и оздоровления детей. Медицинский альманах 2015; 2 (37): 77–79.

27. Антонова А.А., Яманова Г.А. Сравнительные исследования функционирования дыхательной системы у детей в условиях оздоровительных учреждений. Санитарный врач 2021; 9: 66–72. DOI: 10.33920/med-08-2109-07.

28. Beets M.W., Weaver R.G., Beigle A., Webster C., Pate R.R. How physically active are children attending summer day camps? J Phys Act Health. 2013; 10 (6): 850–855. DOI: 10.1123/jpah.10.6.850.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Albitskiy V.Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2018; 99 (4): 698–705 (in Russian).

2. Gritsinskaya V.L., Gladkaya V.S. Assessment of the physical development of schoolchildren in the northern regions of Western Siberia. *Profilakticheskaya Meditsina* 2022; 25 (2): 37–41 (in Russian).

3. Antonova A.A., Sagitova G.R., Yamanova G.A., Sereda V.M. Assessment of physical development children and teenagers of Astrakhan, as the need to create regional standards. *Astrakbanskiy meditsinskiy zhurnal* 2022; 17 (4): 47–57 (in Russian).

4. Milushkina O.Yu., Levushkin S.P., Zbukov O.F., Skoblina N.A., Skoblina E.V. The regional scenarios for growth and development of Russian schoolchildren in the 2020s. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2022; 16 (6): 60–65 (in Russian).

5. Popov V.I., Ushakov I.B., Levushkin S.P., Zbukov O.F., Skoblina N.A. Long-term dynamics of the physical development of children in Russia. *Ekologiya cheloveka* 2022; 2: 119–128 (in Russian).

6. Abdumuxtarova M. Organization of medical support of the educational process in modern conditions as a factor determining the state of health of school-age children (literature review). *International Journal of Scientific Pediatrics* 2022; 1: 10–22.

7. Tkachuk E.A., Filippov E.S., Zhdanova-Zaplesvichko I.G. The schoolchildren health in the conditions of education reforming. *Sibirskij medicinskij zhurnal* 2012; 110 (3): 14–17 (in Russian).

8. Kuchma V.R., Rapoport I.K., Sukhareva L.M., Skoblina N.A., Sedova A.S., Chubarovskiy V.V., Sokolova S.B. The health of children and adolescents in school ontogenesis as a basis for improving the system of medical care and

sanitary-epidemiological well-being of students. *Zdravooobranenie Rossijskoj Federacii* 2021; 65 (4): 325–333 (in Russian).

9. Yamanova G.A., Antonova A.A. Comparative characteristics of physical development of students of cadet schools and secondary schools. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* 2022; 10 (4): 373–380 (in Russian).

10. Marchenko B.I., Zhuravlev P.V., Aydinov G.T. Assessment of the health status of children and teenagers-schoolchildren by results of the prophylactic medical examinations. *Hygiene and Sanitation* 2022; 101 (1): 62–76 (in Russian).

11. Zhuravleva I.V., Lakomova N.V. School as a factor in the formation of schoolchildren's attitude to health. *Novoy shkole – zdorovye deti: materialy VII Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii. Voronezhskiy gosudarstvennyy pedagogicheskij universitet. Voronezh* 2022; 97–101 (in Russian).

12. Kitova A.L. Comparative analysis of the health status of the population of the regions of the ural federal district. *Vestnik Instituta ekonomiki Rossiyskoj akademii nauk* 2021; 2: 166–181 (in Russian).

13. Ob ob'yavlenii v Rossijskoj Federacii Desyatiletija detstva: Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 29 maya 2017 g. № 240. Moscow 2017 (in Russian).

14. Sem'ya, materinstvo i detstvo, available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13807>.

15. Kurbanov M.U. The impact of the study environment on the health of russian schoolchildren. *Izvestiya Rossiyskoj voenno-meditsinskoj akademii* 2022; 41 (S2): 251–254 (in Russian).

16. Russian Statistical Yearbook 2022: Stat.book. Rosstat – R76. Moscow 2022; 691 (in Russian).

17. Kozlovskiy A.A., Porfenenko L.A., Gribanov A.V. Comparative analysis of the state of health of urban schoolchildren in grades 1–11. *Aktual'nye problemy meditsiny: sbornik nauch-*

nykh statey Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy s mezhdunarodnym uchastiem: v 3 t. Gomel': Gomel'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet 2022; 2: 73–77 (in Russian).

18. Yamanova G.A., Antonova A.A. The importance of educational space factors in the formation of children's health. *Profilakticheskaya meditsina* 2022; 25 (2): 113–118 (in Russian).

19. Kuchma V.R., Sokolova S.B., Rapoport I.K., Chubarovsky V.V. The influence of behavioral risk factors on outcomes of students' health. *Hygiene and Sanitation* 2022; 101 (10): 1206–1213 (in Russian).

20. Zulkarnaeva A.T., Povargo E.A., Zulkarnaev T.R., Ovsyannikova L.B., Agafonov A.I. Influence of certain factors on health status of school-age children. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 2012; 233 (8): 29–31 (in Russian).

21. Zhdanova L.A., Shishova A.V. Modern schoolchildren: adaptation peculiarities and health dynamics. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoj akademii* 2022; 27 (1): 5–10 (in Russian).

22. Gavryushin M.Yu., Markelova S.V., Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Sazonova O.V. Evaluation of the effectiveness of children's health improvement in camps: actual problems and its solutions. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury* 2021; 98 (4): 32–41 (in Russian).

23. Sedova A.S. Analysis of modern approaches to assessing the effectiveness of child recreation and health improvement (review). message I. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya* 2020; 2: 24–37 (in Russian).

24. Novikova I.I., Erofeev Yu.V., Veynikh P.A., Ishchenko A.I., Savchenko O.A., Flyanku I.P. Hygienic bases for evaluating the effectiveness of the rehabilitation of children and adolescents in summer stationary country camps. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2013; 5–6: 92–95 (in Russian).

25. Varnavskikh E.A., Lyapin V.A. Kozyreva F.U. Forms of summer recreation and

health improvement for children and adolescents (literature review). *Omskiy nauchnyy vestnik* 2015; 1 (138): 41–46 (in Russian).

26. *Tanina N.A.* Evaluation of the effectiveness of recreational activities in summer out-of-town establishments for recreation and health improvement of children. *Meditsinskiy al'manakh* 2015; 2 (37): 77–79 (in Russian).

27. *Antonova A.A., Yamanova G.A.* Comparative studies of the functioning of the respiratory system in children in conditions of health institutions. *Sanitarnyy vrach* 2021; 9: 66–72 (in Russian).

28. *Beets M.W., Weaver R.G., Beighle A., Webster C., Pate R.R.* How physically active are children attending summer day camps? *J Phys Act Health* 2013; 10 (6): 850–855.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 18.04.2023

Одобрена: 25.05.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эффективность оздоровления детей и подростков за время пребывания в летнем оздоровительном центре / А.А. Антонова, Е.И. Сомова, Э.А. Тимаева, Н.Ю. Манджиева, А.Т. Биймурзаева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 90–99. DOI: 10.17816/pmj40590-99

Please cite this article in English as: Antonova A.A., Somova E.I., Timaeva E.A., Mandzhieva N.Yu., Biymurzaeva A.T. Efficiency of improving health of children and adolescents while staying in summer recreation center. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 90-99. DOI: 10.17816/pmj40590-99

Научная статья

УДК 616-036.22

DOI: 10.17816/pmj405100-109

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА С В НИЖЕГОРОДСКОМ РЕГИОНЕ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ПРОГРАММЫ ПО БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЕЙ (2016–2021 ГГ.)

А.Д. Кашникова*, А.В. Полянина, Н.Н. Зайцева, Т.Н. Быстрова

*Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Российская Федерация*

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATITIS C INFECTION IN NIZHNY NOVGOROD AT THE FIRST STAGE OF INFECTION CONTROL PROGRAM (2016–2021)

A.D. Kasbnikova*, A.V. Polyanina, N.N. Zaitseva, T.N. Bystrova

*Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology
and Microbiology, Russian Federation*

Цель. Охарактеризовать особенности проявления эпидемического процесса вирусного гепатита С (ГС) в Нижегородском регионе на первом этапе программы по борьбе с инфекцией (2016–2021 гг.).

Материалы и методы. Ретроспективный анализ заболеваемости регистрируемыми формами ГС-инфекции на территории Н. Новгорода выполнен с использованием информационных сборников статистических и аналитических материалов Роспотребнадзора. Из банка сывороток крови отобрано 78 883 образца от лиц, проходивших обследование на догоспитальном этапе и при поступлении в

© Кашникова А.Д., Полянина А.В., Зайцева Н.Н., Быстрова Т.Н., 2023

тел. +7 964 835 30 25

e-mail: gabckad@gmail.com

[Кашникова А.Д. (*контактное лицо) – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов, ORCID iD 0000-0001-9893-5848, SPIN-код 6002-8194; Полянина А.В. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов; ORCID iD 0000-0003-1258-5467, SPIN-код 8245-4909, Scopus Author ID 57194604102; Зайцева Н.Н. – доктор медицинских наук, директор, ORCID iD 0000-0001-5370-4026, Scopus Author ID 7101903242; Быстрова Т.Н. – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов, ORCID iD 0000-0002-2719-6328, Scopus Author ID 57225802197].

© Kashnikova A.D., Polyanina A.V., Zaitseva N.N., Bystrova T.N., 2023

tel. +7 964 835 30 25

e-mail: gabckad@gmail.com

[Kashnikova A.D. (*contact person) – researcher, Laboratory of Epidemiology and Viral Hepatitis, ORCID ID 0000-0001-9893-5848, SPIN-код 6002-8194; Polyanina A.V. – Candidate of Medical Sciences, leading researcher, Head of the Laboratory of Epidemiology and Viral Hepatitis, ORCID ID 0000-0003-1258-5467, SPIN-код 8245-4909, Scopus Author ID 57194604102; Zaitseva N.N. – MD, PhD, Director, ORCID ID 0000-0001-5370-4026, Scopus Author ID 7101903242; Bystrova T.N. – MD, PhD, Professor, leading researcher, Laboratory of Epidemiology and Viral Hepatitis, ORCID ID 0000-0002-2719-6328, Scopus Author ID 57225802197].

стационары неинфекционного профиля с 2016 по 2021 г. Лабораторное исследование включало определение маркёров инфицирования вирусом гепатита С: анти-ВГС классов иммуноглобулинов М и G, антител к структурному и неструктурным белкам ($n = 2953$). Серопозитивные образцы исследованы на наличие геномной РНК ВГС ($n = 467$) методом ОТ-ПЦР в режиме Real-Time.

Результаты. В 2016–2021 гг. в Н. Новгороде установлена тенденция к снижению заболеваемости регистрируемыми формами гепатита С. Установлено, что среди ряда предполагаемых путей передачи и факторов риска заражения гепатитом С преобладающими являются употребление инъекционных наркотических средств в анамнезе и половой путь передачи. По результатам проведённого сероэпидемиологического исследования инцидентность анти-ВГС составила $3,6 \pm 0,1$ %. Распространённость РНК ВГС среди взрослого населения – $1,8 \pm 0,1$ %, максимальных значений показатель распространённости маркёра текущей инфекции достигал в возрастных группах 30–39 лет ($3,3 \pm 0,3$ %) и 40–49 лет ($5,7 \pm 0,5$ %). Для достижения целей программы по борьбе с гепатитом С необходимо проведение целенаправленных динамических сероэпидемиологических исследований, позволяющих увеличить количество обследованных лиц на наличие маркёров ГС-инфекции с последующим расширением доступности и охвата эффективной противовирусной терапией лиц с активной инфекцией.

Ключевые слова. Гепатит С, серологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование, эпидемиологический надзор, маркёры инфицирования.

Objective. To characterize the peculiarities of the epidemic process of viral hepatitis C in Nizhny Novgorod at the first stage of the infection control program (2016–2021).

Materials and Methods. A retrospective analysis of the incidence of registered forms of HCV infection in Nizhny Novgorod was carried out using information of statistical and analytical materials. A total of 78 883 blood serum samples were collected from individuals undergoing pre-hospital screening and admitted to non-infectious hospitals from 2016 to 2021. Laboratory testing included the determination of HCV infection markers: anti-HCV IgM and IgG, antibodies to structural and non-structural proteins ($n = 2953$). Seropositive samples were tested for the presence of HCV RNA ($n = 467$) using the Real Time PCR method.

Results. A trend towards a decrease in the incidence of registered forms of HCV infection was observed in Nizhny Novgorod from 2016 to 2021. It was found that among the various suspected transmission routes and risk factors for HCV infection, the predominant ones were a history of injected drug used and sexual transmission. The seroprevalence of anti-HCV was 3.6 ± 0.1 % and the prevalence of HCV RNA among the adult population was 1.8 ± 0.1 %. The highest prevalence of active HCV infection was observed in the age groups of 30–39 years (3.3 ± 0.3 %) and 40–49 years (5.7 ± 0.5 %).

Conclusions. To achieve the goals of the HCV elimination program, targeted and dynamic seroepidemiological studies are necessary to increase the number of individuals screened for HCV infection markers, with subsequent expansion of access to effective antiviral therapy for those with active infection.

Keywords. Hepatitis C, serological testing, molecular genetic testing, epidemiological surveillance, infection markers.

ВВЕДЕНИЕ

На острую и хроническую формы гепатита С (ГС) приходится существенная часть проблем медицинской науки и общественного здравоохранения во всем мире. Согласно данным ВОЗ, около 3,0 % населения Земли инфицировано вирусом ГС (ВГС), хронической формой инфекции страдает 58 млн человек, ежегодно регистрируется около 1,5 млн новых случаев инфекции [1].

Географическое распространение ВГС территориально неравномерно: в Центральной и Восточной Азии, в Северной Африке, на Ближнем Востоке распространённость маркёров ВГС среди населения составляет более 3,5 %, в Южной и Юго-Восточной Азии – от 1,5 до 3,5 % [2; 3]. Многочисленные исследования показали высокую превалентность ГС-инфекции среди населения как в России, так и в Европе, что позволяет многим национальным агентствам обществен-

ного здоровья рассматривать ситуацию как скрытую «эпидемию» ГС [4–8].

В 2016 г. ВОЗ приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту», одной из целей которой является элиминация ГС как проблемы здравоохранения. В соответствии с принятым планом к 2030 г. планируется выявить 90,0 % людей с хронической ГС-инфекцией, и 80,0 % из них должны быть обеспечены надлежащим лечением. По итогам проекта Глобальной стратегии ВОЗ, рассчитанной на период 2022–2030 гг., предполагается снизить количество новых случаев инфицирования ВГС с 1,5 млн в год в 2020 г. до 350 тыс. и смертей, связанных с неблагоприятными исходами ГС-инфекции, с 290 тыс. в год в 2020 г. до 140 тыс. Как следствие, ожидается сокращение смертности от циррозов печени и гепатоцеллюлярной карциномы на 65,0 % к 2030 г. [9]. По прогнозам, составленным лабораторией POLARIS (CDA Foundation), при моделировании эпидемиологической ситуации по ГС с использованием показателей заболеваемости, актуальных данных об объёмах и результатах скрининговых исследований и охвата лечением цели стратегии в ряде развитых стран (Австралия, Франция, Италия, Япония и др.) будут достигнуты к сроку, в РФ – не ранее 2050 г. [10; 11].

В послании Федеральному Собранию в 2021 г. президент РФ определил проблему ГС-инфекции как одну из приоритетных задач [12]. В ноябре 2022 г. правительством РФ утверждён план мероприятий по борьбе с хроническим ГС (ХГС) на территории страны до 2030 г., в рамках которого предусмотрено совершенствование системы выявления, регистрации и учёта всех случаев ГС с дальнейшим лечением и диспансерным наблюдением пациентов с ХГС [13; 14].

В течение последних шести лет в РФ отмечена благоприятная динамика, характеризующаяся значительным сокращением

количества зарегистрированных случаев острого ГС (ОГС). Наряду со снижением заболеваемости острой формой инфекции, сохраняется относительно высокий уровень заболеваемости впервые установленным ХГС ($0,6^0/_{0000}$ при ОГС против $10,6^0/_{0000}$ при ХГС в 2021 г.), с тридцатикратным превышением уровня заболеваемости ХГС над ОГС. По данным литературы распространённость ГС-инфекции в России среди взрослого населения составляет от 1,5 до 6,4 % [15; 16]. Суммарное экономическое бремя ГС в РФ в 2022 г. с учетом прямых и косвенных затрат оценивалось в 60,9 млрд руб., из них объём прямых медицинских затрат, связанных с закупкой лекарственных препаратов для лечения ХГС, – 8,3 млрд руб. [17; 18].

Таким образом, высокая распространённость ГС-инфекции, наличие бессимптомного вирусоносительства в сочетании с хроническим поражением печени и другими неблагоприятными исходами, ежегодный высокий финансовый ущерб определяют значительное социально-экономическое бремя ГС для здравоохранения России.

Цель исследования – дескриптивный анализ особенностей проявления эпидемического процесса вирусного гепатита С в Нижегородском регионе до начала программы по борьбе с инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ заболеваемости регистрируемыми формами ГС на территории Н. Новгорода выполнен с использованием информационных сборников и статистических материалов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (формы отчетности № 1, 2): оценена многолетняя динамика заболеваемости ОГС (с 1994 по 2021 г.) и ХГС (с 1997 по 2021 г.), проведён

половозрастной анализ распределения случаев заболевания ОГС и впервые выявленным ХГС.

Для определения распространённости маркёров ВГС среди условно здорового населения региона из банка сывороток крови отобрано 78 883 образца от лиц, проходивших скрининг на догоспитальном этапе и при поступлении в стационары неинфекционного профиля в период с 2016 по 2021 г. В исследование включены дети от года до 14 лет и подростки 15–17 лет, а также взрослые с 18 лет.

Лабораторное исследование включало определение маркёров инфицирования ГС: антитела к ВГС (анти-ВГС) классов иммуноглобулинов М (IgM) и G (IgG), антитела к структурному (core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам ВГС ($n = 2953$) методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства АО «Вектор-Бест». Реактивные по анти-ВГС образцы исследовали на наличие геномной РНК ВГС ($n = 467$) методом ОТ-ПЦР в режиме Real-Time. Выделение и выявление РНК ВГС осуществлялось наборами реагентов «АмплиСенс МАГНО-сорб», «РЕВЕРТА-Л» «АмплиСенс HCV-Монитор-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва), с помощью прибора Rotor Gene-6000.

Для оценки динамики эпидемического процесса (ЭП) ГС использовались следующие статистические показатели: среднемноголетняя заболеваемость, среднегеометрический темп прироста/снижения средней многолетней заболеваемости по выровненным данным ($T_{пр.ср.}$). Для обработки результатов сероэпидемиологического исследования использовались методы описательной статистики с вычислением среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m) по методу Клоппера – Пирсона с указанием границ 95%-ного доверительного интервала и установлением достоверности

различий по t -критериям Стьюдента с помощью прикладной программы SPSS Statistics 26 (разработчик – StatSoft.Inc) и персонального компьютера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, относительные показатели представлены как $M \pm 2m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Нижнем Новгороде в изучаемый период произошли изменения в уровне заболеваемости острой и хронической формами ГС-инфекции, отмечена тенденция к сокращению соотношения ОГС и ХГС в 2,6 раза, что обусловлено значительным снижением инцидентности ХГС с 1:49,4 в 2016 г. до 1:19,2 в 2021 г. соответственно. Аналогичный показатель по РФ имеет тенденцию к незначительному снижению: в 2016 г. соотношение составляло 1:29,4, в 2021 г. – 1:27,6 [18]. Следует отметить, что к показателям заболеваемости ГС в 2020–2021 гг. следует относиться с осторожностью, так как их снижение с большой долей вероятности является следствием объявленной в это время пандемии COVID-19.

При анализе динамических изменений заболеваемости ОГС с момента регистрации выявлены значительные колебания показателя от 19,9 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 0,6 на 100 тыс. населения в 2021 г. при среднем многолетнем уровне 4,4 на 100 тыс. населения. В динамике заболеваемости ОГС выделены три периода с разной интенсивностью ЭП (рис. 1). В период 2016–2021 гг. среднемноголетний показатель инцидентности ОГС составил 1,1 на 100 тыс. населения, что соответствует аналогичному показателю по РФ (1,0 на 100 тыс. населения).

Анализ инцидентности ОГС за период 2016–2021 гг. выявил существенные различия в уровне заболеваемости для отдельных возрастных групп населения (рис. 2). В возрастной

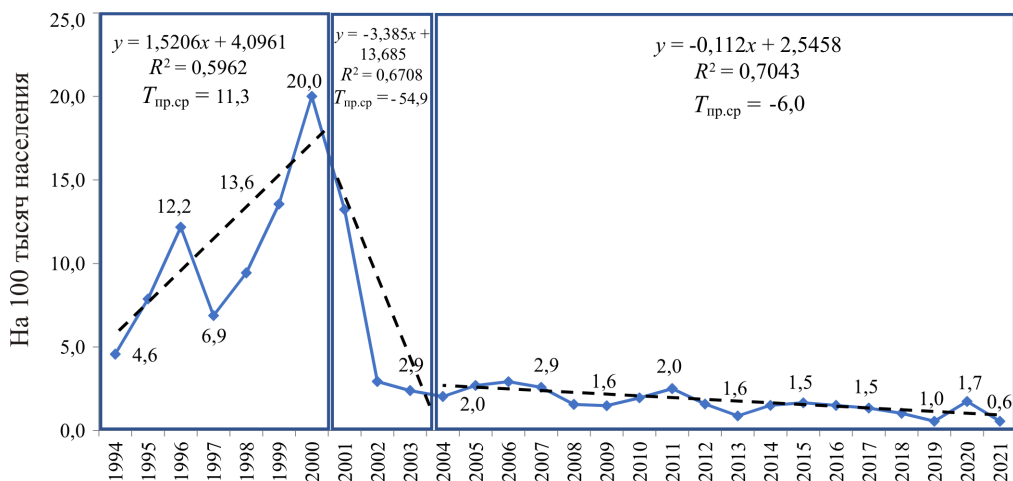


Рис. 1. Динамика заболеваемости острым гепатитом С в Нижнем Новгороде в 1994–2021 гг., ‰

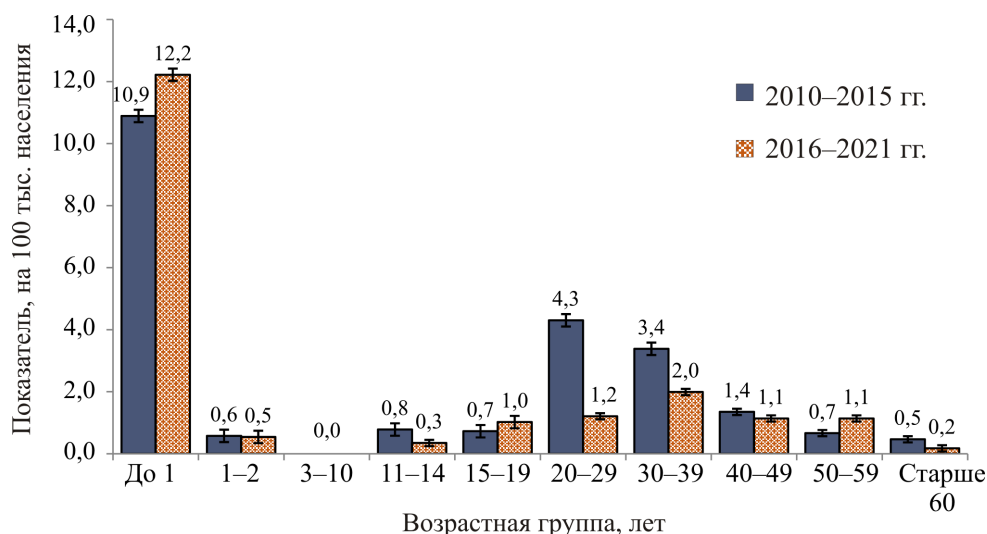


Рис. 2. Средне многолетний показатель заболеваемости острым гепатитом С в Нижнем Новгороде в периоды 2010–2015 и 2016–2021 гг., ‰

структуре пораженности ОГС в 2016–2021 гг. доминировали лица старше 20 лет (81,1 %). Первое ранговое место среди взрослого населения занимала возрастная группа 30–39 лет (35,0 %), второе ранговое место приходилось на возрастные группы 40–49 лет (20,0 %) и 50–59 лет (21,7 %), третьи – 20–29 лет (18,3 %).

Следует отметить, что долевое участие в структуре заболевших ОГС в возрасте 20–29 лет сократилось в 2,2 раза (с 27,4 %

в 2010–2015 гг. до 12,3 % в 2016–2021 гг.), среднее многолетний показатель заболеваемости в данной возрастной группе также снизился (с 4,3 ‰ в 2010–2015 гг. до 1,2 ‰ в 2016–2021 гг.). Противоположная тенденция наблюдалась для лиц в возрастных группах 40–49 лет и 50–59 лет: долевое участие данных возрастных групп в изучаемые периоды увеличилось, однако среднее многолетний показатель заболеваемости среди лиц с ОГС, заболевших в возрасте 40–49 лет, снизил-

ся с 1,4 на 100 тыс. населения в 2010–2015 гг. до 1,1 на 100 тыс. населения в 2016–2021 гг., а среди лиц 50–59 лет – увеличился с 0,7 до 1,1 на 100 тыс. населения соответственно. Долевое участие заболевших в возрастной группе 30–39 лет и старше 60 лет в исследуемые периоды сохранялось на одном уровне (32,5 % в 2010–2015 гг. и 35,0 % в 2016–2021 гг. для возрастной группы 30–39 лет и 7,0 % в 2010–2015 гг. и 5,0 % в 2016–2021 гг. – старше 60 лет).

Заболеваемость ОГС детей и подростков с 2016 по 2021 г. была ниже показателей заболеваемости взрослых, их долевое участие в возрастной структуре составило 18,9 %. Подавляющее большинство случаев приходилось на детей до года (71,4 %). Обращает на себя внимание рост заболеваемости среди новорожденных в 2016–2021 гг. За исследуемый период случаи заболевания ОГС среди детей в возрасте от 3 до 10 лет не зарегистрированы. Единичные случаи зафиксированы среди детей в возрасте 1–2 года; 10–14 лет и подростков 15–18 лет, на их долю в возрастной структуре заболеваемости ОГС суммарно приходилось 28,6 %.

По официальным данным ведущая роль в передаче вируса среди населения старше 15 лет принадлежит половому пути передачи – 22,6 % (23,3 % в 2010–2015 гг.), второе место занимает заражение при употреблении инъекционных наркотических средств. Реализация данного пути передачи характерна для лиц в возрасте 20–39 лет (83,3 % всех случаев). Необходимо отметить, что доля случаев инфицирования, произошедших в результате употребления инъекционных наркотиков, продолжает снижаться: с 20,7 % в 2010–2015 гг. до 9,7 % в 2016–2021 гг. Доля инфицированных в условиях бытового контакта и при проведении медицинских манипуляций составляет 9,6 % (11,2 % в 2010–2015 гг.).

В динамике заболеваемости ХГС выделены три периода с различной интенсивностью ЭП (рис. 3). Рост заболеваемости в

1997–2002 гг. и сохранение высоких показателей впервые выявленного ХГС до настоящего времени указывают на значительное накопление источников ГС-инфекции в популяции.

В 2016–2021 г. ($T_{\text{пр.ср.}} = -27,3 \%$) уровень заболеваемости снизился в 7,7 раза (с $74,1 \text{ }^0_{\text{0000}}$ в 2016 г. до $9,6 \text{ }^0_{\text{0000}}$ в 2021 г.), среднемноголетний показатель составил 40,2 на 100 тыс. населения.

При изучении возрастной структуры заболеваемости ХГС выявлено, что подавляющее число случаев (98 %) приходится на группу лиц старше 20 лет, показатель инцидентности в данной группе достоверно выше, чем в группе детей и подростков, в среднем в 10,2 раза ($p < 0,05$) (рис. 4).

Среди взрослого населения первое ранговое место в структуре заболеваемости впервые выявленным ХГС занимали лица 30–39 лет, их доля в изучаемые периоды сохранялась на одинаковом уровне (35,7 % в 2010–2015 гг. и 35,3 % в 2016–2021 гг.). По сравнению с предыдущим шестилетним периодом, в 2016–2021 гг. доля лиц в возрасте 20–29 лет снизилась в 2,2 раза – с 27,4 до 12,3 %, переместившись на третье ранговое место после категории 40–49 лет, доля которой увеличилась в 1,7 раза (24,3 %). Преобладающей возрастной группой в настоящее время являются лица 30–49 лет, составляя 59,1 % от всех впервые выявленных случаев хронической формы ГС. В современный период (2016–2021 гг.) среди детского населения 66,7 % всех случаев впервые зарегистрированных случаев ХГС приходилось на возрастные группы детей школьного возраста – 7–14 лет (9,3 %) и подростков (57,4 %). Единичные случаи зарегистрированы среди детей младших возрастных групп.

Несмотря на снижение заболеваемости ХГС в современный период, кумулятивное число лиц продолжает увеличиваться: с 19 138 человек в 2016 г. до 21 272 в 2021 г. (прирост – 2134 случая).

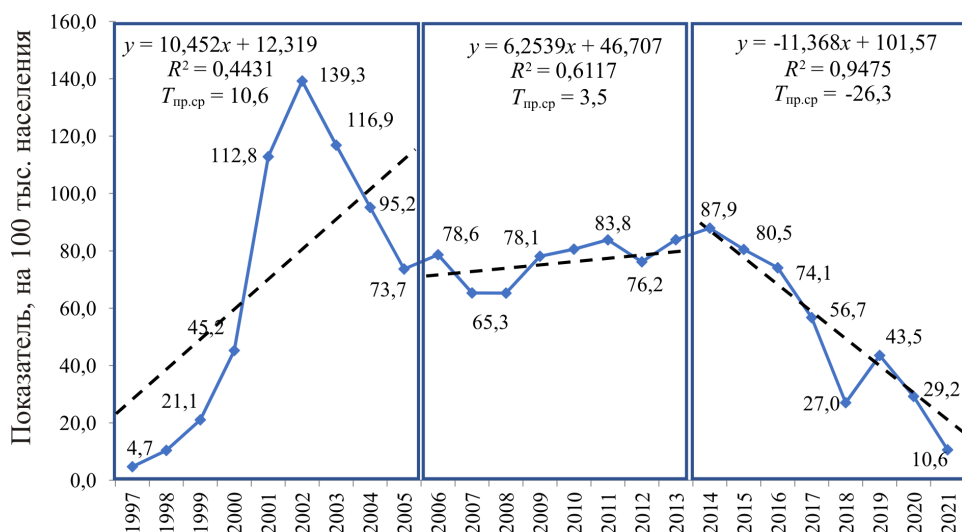


Рис. 3. Динамика заболеваемости хроническим гепатитом С в Нижнем Новгороде в 1997–2021 гг., $\text{‰}/_{0000}$

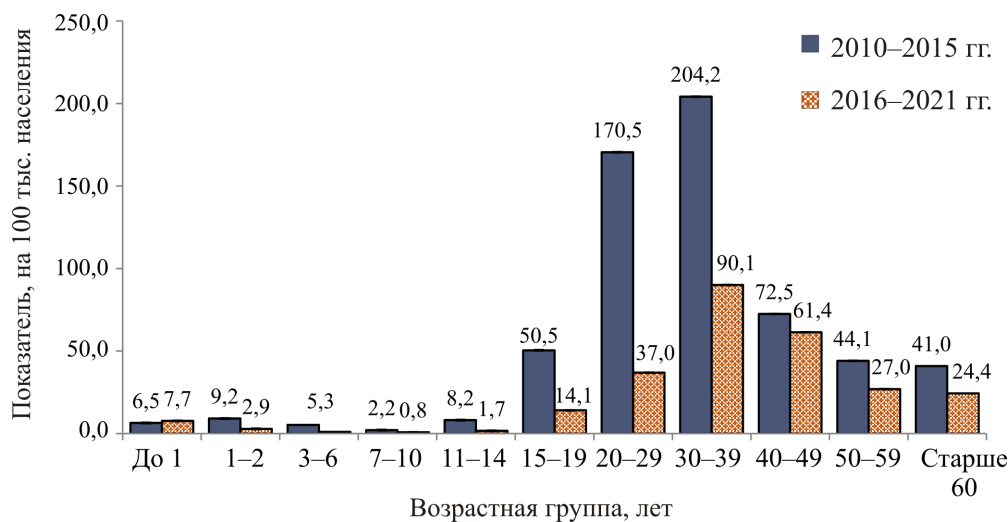


Рис. 4. Среднемноголетний показатель заболеваемости хроническим гепатитом С в различных возрастных группах населения Нижнего Новгорода в периоды 2010–2015 и 2016–2021 гг., $\text{‰}/_{0000}$

С целью получения объективной информации о латентном компоненте ЭП ГС в Н. Новгороде изучена превалентность маркёров ГС (анти-ВГС и РНК вируса) среди условно здорового населения.

Частота обнаружения анти-ВГС среди населения в 2016–2021 гг. в среднем составила $3,6 \pm 0,1 \%$. Наибольшая распространённость анти-ВГС выявлена среди жителей

в возрасте 30–39 лет ($4,9 \pm 0,3 \%$) и 40–49 лет ($9,0 \pm 0,6 \%$), что достоверно превышало аналогичный показатель в других возрастных группах ($p < 0,001$). В возрастной группе 50–59 лет анти-ВГС определены у $3,8 \pm 0,4 \%$ лиц. Среди населения 20–29 лет и старше 60 лет достоверной разницы в частоте обнаружения изучаемого маркёра не выявлено, распространённость состави-

ла $1,9 \pm 0,8$ и $2,1 \pm 0,2$ % соответственно ($p = 0,183$).

Превалентность анти-ВГС среди детского населения составила $1,6 \pm 0,3$ %, при этом показатель имел тенденцию к снижению с увеличением возраста: в группе детей в возрасте 1–2 лет – $6,5 \pm 2,1$ %, 3–6 лет – $1,9 \pm 0,8$ %. Среди детей школьного возраста (7–14 лет) и подростков показатели не имели достоверной разницы ($p = 0,326$), составив в среднем $1,1 \pm 0,2$ %.

Распространённость текущей ГС-инфекции, подтверждённой выявлением РНК ВГС, составила $1,8 \pm 0,1$ %. Следует отметить, что РНК ВГС выявлена у $47,9 \pm 4,6$ % лиц, позитивных на анти-ВГС. Увеличение частоты выявления РНК ВГС зарегистрировано среди детей 7–14 лет, что подтверждалось выявлением маркера у 0,2 % обследованных. Превалентность РНК ВГС среди взрослого населения в целом составила $2,3 \pm 0,1$ %, что в 14 раз выше, чем среди детей ($p < 0,001$). Достоверно чаще маркёры текущей инфекции выявлялись в возрасте 30–39 лет ($3,3 \pm 0,3$ %), максимальных значений показатель превалентности РНК ВГС достигал в группе лиц 40–49 лет ($5,7 \pm 0,5$ %).

Выводы

Результаты исследования продемонстрировали значительную распространённость ГС-инфекции среди взрослого населения, что позволяет отнести Нижегородский регион к территориям с высокой активностью ЭП ГС [1].

В 2016–2021 гг. установлена тенденция к снижению заболеваемости регистрируемыми формами ГС, однако превалирование хронической формы инфекции над острой и ежегодная регистрация случаев впервые выявленного ХГС свидетельствуют об интенсивном накоплении источников инфекции в популяции. По результатам проведенного исследования группой риска ГС являются лица трудоспособного и репродуктивного возраста –

30–49 лет. Установлено, что среди ряда предполагаемых путей передачи и факторов риска заражения ВГС превалирующими являются употребление инъекционных наркотических средств в анамнезе и половой путь передачи.

Таким образом, для достижения целей программы по борьбе с ГС необходимо проведение целенаправленных динамических сероэпидемиологических исследований, позволяющих увеличить количество обследованных лиц на наличие маркёров ГС-инфекции с последующим расширением доступности и охвата медицинской помощью и эффективной противовирусной терапией лиц с активной инфекцией.

Библиографический список

1. WHO. Гепатит C, available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. Pol S., Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes and Immunity* 2019; 20: 436–446.
3. Gower E., Estes C., Blach S. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 61: 45–57.
4. WHO Regional Office for Europe. Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region. 2017; 5: 1–45.
5. Hatzakis A., Chulanov V., Gadano A.C. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – Volume 2. *Journal of Viral Hepatitis* 2015; 22: 26–45.
6. Han R., Zhou J., François C. et al. Prevalence of hepatitis C infection among the general population and high-risk groups in the EU/EEA: A systematic review update. *BMC Infectious Diseases* 2019; 19: 1–14.
7. Maaroufi A., Vince A., Himatt S.M. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries – volume 4. *Journal of Viral Hepatitis* 2017; 24: 8–24.

8. Hofstraat S.H.I., Falla A.M., Duffell E.F. *et al.* Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: A systematic review. *Epidemiology and Infection* 2017; 145: 2873–2885.
9. Geneva: World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. World Health Organization. Switzerland 2022; 134.
10. Blach S., Terrault N.A., Tacke F. *et al.* Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2022; 7: 396–415.
11. Blach S., Zeuzem S., Manns M. *et al.* Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017; 2: 161–176.
12. Перечень поручений по реализации Послания Президента Российской Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации от 21 апреля 2021 года, available at: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/65524>.
13. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малиникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Знойко О.О., Климова Е.А. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов). Оргздрав: Новости, Мнения, Обучение. Вестник ВШОУЗ 2018; 2: 20–29.
14. План мероприятий по борьбе с гепатитом С, available at: <http://government.ru/news/46972>
15. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В. и др. Частота выявления антител к вирусу гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. *Журнал микробиологии* 2017; 3: 99–106.
16. Соболева Н.В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М. 2020; 25.
17. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А. и др. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2013; 2: 18–33.
18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2023; 368.

REFERENCES

1. WHO. Гепатит С, available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. Pol S., Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes and Immunity* 2019; 20: 436–446.
3. Gower E., Estes C., Blach S. *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 61: 45–57.
4. WHO Regional Office for Europe. Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region. 2017; 5: 1–45.
5. Hatzakis A., Chulanov V., Gadano A.C. *et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – Volume 2. *Journal of Viral Hepatitis* 2015; 22: 26–45.
6. Han R., Zhou J., François C. *et al.* Prevalence of hepatitis C infection among the general population and high-risk groups in the EU/EEA: A systematic review update. *BMC Infectious Diseases* 2019; 19: 1–14.
7. Maaroufi A., Vince A., Himatt S.M. *et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus in

select countries – volume 4. *Journal of Viral Hepatitis* 2017; 24: 8–24.

8. Hofstraat S.H.I., Falla A.M., Duffell E.F. et al. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: A systematic review. *Epidemiology and Infection* 2017; 145: 2873–2885.

9. Geneva: World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. World Health Organization, Switzerland 2022; 134.

10. Blach S., Terrault N.A., Tacke F. et al. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2022; 7: 396–415.

11. Blach S., Zeuzem S., Manns M. et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017; 2: 161–176.

12. List of instructions for the implementation of the Message of the President of the Russian Federation to the Federal Assembly of the Russian Federation dated April 21, 2021, available at: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/65524> (in Russian).

13. Mikbaylov M.I., Yushchuk N.D., Malinikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Znoyko O.O. Klimova E.A. Viral hepatitis as public health problem in the Russian Federation (a design program for the control and elimination of viral hepatitis). *Healthcare Management:*

news, views, education. *Bulletin of VSHOUZ* 2018; 2: 20–29 (in Russian).

14. The action plan to combat hepatitis C, available at: <http://government.ru/news/46972> (in Russian).

15. Soboleva N.V., Carlsen A.A., Kozhanchikova T.V. et al. Frequency of detection of antibodies to hepatitis C virus among conventionally healthy population of Russian Federation. *Zh. Mikrobiol.* (Moscow). 2017; 3: 99–106 (in Russian).

16. Soboleva N.V. The prevalence of hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation: abstract. dis. ... cand. biol. sciences. Moscow 2020; 25 (in Russian).

17. Yushchuk N.D., Znojko O.O., Yakushechikina N.A. et al. Assessment of the Socio-Economic Burden of Hepatitis C in the Russian Federation. *Epidemiology and vaccinal prevention* 2013; 2: 18–33 (in Russian).

18. On the state of sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Russian Federation in 2022: State Report. Moscow: The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare 2023; 368 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 22.06.2023

Одобрена: 15.07.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эпидемиологическая характеристика гепатита С в Нижегородском регионе на первом этапе программы по борьбе с инфекцией (2016–2021 гг.) / А.Д. Кашникова, А.В. Полянина, Н.Н. Зайцева, Т.Н. Быстрова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 100–109. DOI: 10.17816/pmj405100-109

Please cite this article in English as: Kashnikova A.D., Polyagina A.V., Zaitseva N.N., Bystrova T.N. Epidemiological characteristics of hepatitis C infection in Nizhny Novgorod at the first stage of infection control program (2016–2021). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 100–109. DOI: 10.17816/pmj405100-109

Научная статья

УДК 618.1-082: 616.98: 578.834.1-036.21

DOI: 10.17816/pmj405110-114

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

О.Б. Калинкина^{1*}, Ю.В. Тезиков¹, И.С. Липатов¹, Г.М. Сресели²

¹Самарский государственный медицинский университет,

²Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Российская Федерация

FEATURES OF PROVIDING SPECIALIZED CARE TO GYNECOLOGICAL PATIENTS UNDER CONDITIONS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 PANDEMIC

O.B. Kalinkina^{1*}, Yu.V. Tezikov¹, I.S. Lipatov¹, G.M. Sreseli²

¹Samara State Medical University,

²V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Цель. Изучить особенности оказания специализированной помощи гинекологическим больным в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 по результатам работы гинекологического отделения СОКБ им. В.Д. Середавина.

Материалы и методы. Анализировались итоги работы гинекологического отделения СОКБ им. В.Д. Середавина за периоды 2019–2021 гг. по результатам годовых отчетов о работе данного структурного подразделения.

Результаты. Гинекологическое отделение СОКБ им. В.Д. Середавина развернуто на 37 койках. С 2017 г. на базе отделения был создан Областной урогинекологический центр (ОУГЦ). В 2021 г. произошла адаптация работы отделения к оказанию медицинской помощи в условиях пандемии. По сравнению с 2020 г. выросло количество операций в 2021 г. – 3134, в 2020 г. – 2782. Произошло снижение количества койко-дней после операции: 2021 г. – 4,79; 2020 г. – 5,03; уменьшился средний койко-день: 2021 г. – 5,96; 2020 г. – 6,18. Удалось увеличить количество госпитализаций: 2021 г. – 1672; в 2020 г. – 1591.

© Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Сресели Г.М., 2023

тел. +7 927 608 08 72

e-mail: maiorof@mail.ru

[Калинкина О.Б. (*контактное лицо) – профессор кафедры акушерства и гинекологии, доктор медицинских наук, доцент; Тезиков Ю.В. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, доктор медицинских наук, профессор; Липатов И.С. – профессор кафедры акушерства и гинекологии, доктор медицинских наук, профессор; Сресели Г.М. – заведующий отделением гинекологии].

© Kalinkina O.B., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Sreseli G.M., 2023

tel. +7 927 608 08 72

e-mail: maiorof@mail.ru

[Kalinkina O.B. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; Tezikov Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology; Lipatov I.S. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; Sreseli G.M. – Head of the Department of Gynecology].

Выводы. В тяжелейших условиях отделение сумело сохранить хирургическую активность, объем помощи осуществлялся в соответствии с планом-заказом, правильная организация работы отделения с учетом выполнения всех требований противоэпидемической безопасности способствовала отсутствию осложнений после операций.

Ключевые слова. Гинекологические заболевания, новая коронавирусная инфекция.

Objective. To study the features of providing a specialized care to gynecological patients in conditions of the pandemic of new coronavirus infection COVID-19 by the results of the work of Gynecological Unit of Samara Regional Clinical Hospital (SRCH) named after V.D. Seredavin.

Materials and methods. The results of the work of gynecological unit of SRCH for the period of 2019–2021 were analyzed. Annual reports on the work of this institution were used.

Results. The Gynecological Unit of SRCH named after V.D. Seredavin consists of 37 beds. Since 2017, on the basis of this unit Regional Urogynecological Center was organized. In 2021, the work of the unit was adapted to rendering medical care in pandemic conditions. The number of operations increased compared with 2020: in 2021–3134, in 2020–2782. The number of bed-days after the surgery reduced: in 2021–4.79 (in 2020–5.03), an average bed-day decreased: in 2021–5.96 (in 2020–6.18). The quantity of hospitalizations raised in 2021–1672 (in 2020–1591).

Conclusions. In the most severe conditions of pandemic, the gynecological unit managed to preserve its surgical activity; the volume of medical care corresponded to the plan. A proper organization of work with regard to all requirements of antiepidemic safety provided the absence of the postoperative complications.

Keywords. Gynecological disease, new coronavirus infection.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на системы здравоохранения во всем мире, затронула все стороны жизни населения [1–3]. В условиях действия ограничительных мер, принятых в связи с пандемией COVID-19, с 2020 г. в соответствии с распоряжением правительства РФ, принятым 21 марта 2020 г. № 710-р было приостановлено оказание профилактической помощи населению, что привело к накоплению негативных последствий [3]. Пандемия оказала существенное влияние также и на объемы оказания плановой специализированной медицинской помощи. Оказание медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19 регламентировано постановлением правительства от 03.04.20 № 432 и приказом МЗРФ от 09.04.20 № 299н, в соответствии с которыми было приостановлено проведение диспансеризации населения и изменился порядок получения плановой помощи [4–6]. Пандемия COVID-19

привела к изменениям в структуре оказываемой помощи и часто сопровождалась ростом задолженности медицинских организаций [5; 7]. Приостановление плановой госпитализации вело к росту обострений, осложнений хронических заболеваний [8]. Правильная же организация работы учреждений здравоохранения, адаптация их к новым условиям оказания помощи делала возможным минимизацию негативных влияний пандемии коронавирусной инфекции на оказание медицинской помощи населению. Поэтому актуальным является изучение особенностей оказания помощи пациентам с различными заболеваниями, в том числе с гинекологическими, в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Цель исследования – изучить особенности оказания специализированной помощи гинекологическим больным в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 по результатам работы гинекологического отделения СОКБ им. В.Д. Середавина за период с 2019 по 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализировались итоги работы гинекологического отделения СОКБ им. В.Д. Середавина за периоды 2019–2021 гг. по результатам годовых отчетов о работе данного структурного подразделения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гинекологическое отделение СОКБ им. В.Д. Середавина развернуто на 37 койках. С 2017 г. на базе отделения был создан Областной урогинекологический центр (ОУГЦ). Доля оперативной активности отделения составляет 96–98 %. В отделении выполняется весь объем хирургической помощи гинекологическим больным как лапаротомно, так и лапароскопически. Выполняются оперативные вмешательства по урогинекологическому профилю, пластические операции при выпадении внутренних половых органов. Выполнялись органосохраняющие операции на матке при вращении плаценты, при миомах матки различных локализаций и размеров. Был проведен анализ по составу нозологий гинекологических заболеваний за 2019 г. (до пандемии). Наиболее часто встречающимися были такие заболевания и состояния, как миома матки (15,7 %), доброкачественные новообразования яичника (10 %), выпадение половых органов (15,2 %), полипы тела матки (9,5 %). Анализ выявил наиболее часто встречающиеся нозологии за 2020 г.: миома матки (18,7 %), выпадение половых органов (13,3 %), доброкачественные новообразования яичника (10 %), полипы тела матки (9,8 %), невоспалительные болезни матки (16,7 %). В 2021 г. лидирующими остались те же нозологии.

Основные показатели работы отделения гинекологии за 2019–2021 гг. представлены в таблице.

Всего за 2021 г. было прооперировано – 1564 пациента (в 2020 г. – 1465), произведено операций 3134 (в 2020 г. – 2782), хирур-

Основные показатели работы отделения гинекологии за 2019–2021 гг.

Показатель	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Пролечено больных	1847	1591	1672
Проведено койко-дней	12002	9922	9943
Работа койки	324,38	263,22	269
Средний койко-день	6,53	6,18	5,96
Оборот койки	49,66	42,62	45,11
Хирургическая активность	95,6 %	93,3 %	93,54 %
Прооперировано больных	1766	1465	1564
Произведено операций	3269	2782	3134
Средний койко-день до операции	1,5	1,34	1,31
Средний койко-день после операции	5,06	5,03	4,79
Количество полостных операций	809	786	679
Количество лапароскопических операций	381	408	333
Количество осложнений после операций	2	0	0

гическая активность составила 93,54 % (в 2020 г. – 93,3 %), средний койко-день до операции составил 1,31 (в 2020 г. – 1,34), после операции 4,79 (в 2020 г. – 5,03). Всего было выполнено полостных операций 679, из них 333 лапароскопических. В 2021 г. выполнено 9 операций по эмболизации маточных артерий (ЭМА) с целью лечения миомы матки (в 2020 г. – 6) и одна операция – при шеечной беременности. Осложнений после полостных операций не было. В 2021 г. было диагностировано 29 случаев рака гениталий (в 2020 г. – 24). Из них 21 случай составил рак эндометрия, 7 – рак шейки матки и один случай – рак яичника. Запущенных случаев рака гениталий не было. В работе ОУГЦ внедрены, освоены и продолжали выполняться, несмотря на условия пандемии, новые операции, такие как уретропексия свободной синтетической петлей трансобтураторным доступом, пуборектальная пликация, сакроспинальная кольпопексия, установка TVT-O. Пациентам выполнялось специализированное УЗИ при пролапсах гениталий, предоставлялись физиопроцедуры, на-

правленные на уменьшение рецидивов заболевания. При противопоказаниях к оперативному лечению при пролапсах гениталий проводился индивидуальный подбор пессариев. За 2021 г. по урогинекологическому профилю было пролечено 225 больных. Выполнено оперативных вмешательств 534 (в 2020 г. – 506). Осложнений после операций не было.

Итак, после проведенного анализа показателей работы гинекологического отделения за период с 2020 по 2021 г. среди изменившихся показателей необходимо отметить следующие. С 2020 г. работа гинекологического отделения проходила в условиях пандемии COVID-19. Были ограничения по плановой госпитализации, согласно приказу № 198 МЗ РФ. Однократно отделение было закрыто по предписанию Роспотребнадзора на карантинные мероприятия по COVID-19. Ввиду вышеуказанного количество госпитализаций было меньше, чем в предыдущие годы. В 2021 г. – 1672 госпитализации (2019 г. – 1847; 2019 г. – 1803). В связи с работой в условиях пандемии и уменьшению количества госпитализированных отмечалось снижение койко-дня до 269.

Выводы

Несмотря на трудности, произошла адаптация работы отделения к оказанию медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. По сравнению с 2020 г. выросло количество операций (2021 г. – 3134, 2020 г. – 2782). Произошло снижение количества койко-дней после операции в 2021 г. – 4,79 (2020 г. – 5,03), уменьшился средний койко-день в 2021 г. – 5,96 (2020 г. – 6,18). Удалось увеличить количество госпитализаций в 2021 г. – 1672 (в 2020 г. – 1591). В 2021 г. в работе отделения освоено КСГ ДВМП в ОМС (установка TVT-O), выполнено у 15 больных. Осуществлялась высокотехнологичная медицинская помощь (ЭМА). В тяжелых условиях отделение сумело сохранить хирургическую активность, объем помощи осуществлялся в соответствии с планом-заказом

(1565 пролеченных больных за год). Правильная организация работы отделения с учетом выполнения всех требований противоэпидемической безопасности способствовала отсутствию осложнений после операций.

Библиографический список

1. *Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В.* Здравоохранение во время и после пандемии COVID-19. Вестник Академии наук Республики Башкортостан 2020; 35 (2–98): 77–86.
2. *Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Руднев С.Г., Семенова В.Г.* Причины смерти москвичей до и в период пандемии COVID-19. Социальные аспекты здоровья населения 2020; 66 (4): 1, available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1177/30/lang.ru/>.
3. *Положихина М.А.* Смертность в период пандемии COVID-19 и направления снижения риска: предварительные итоги 2020 г. Экономические и социальные проблемы России 2021; 2: 50–73.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (утв. Министерством здравоохранения РФ 22 февраля 2022 г.). ГАРАНТ.РУ. Информационно-правовой портал, available at: <http://ivo.garant.ru/#/document/403564992>.
5. О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 108н: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.04.20 № 299н. ГАРАНТ.РУ. Информационно-правовой портал, available at: <http://ivo.garant.ru/#/document/73886507>.
6. *Ступак В.С., Зубко А.В., Маношкينا Е.М., Кобякова О.С., Деев И.А., Енина Е.Н.* Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач. Профилактическая медицина 2022; 25 (11): 21–27.

7. Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н., Обухова О.В., Базарова И.Н., Ендовицкая Ю.В., Невсетаило Н.Я. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в российском здравоохранении. Менеджер здравоохранения 2020; 4: 58–70.

8. Перечень поручений по реализации Послания Президента Федеральному Собранию: Поручение Президента РФ от 2 мая 2021 г. ГАРАНТ.РУ. Информационно-правовой портал, available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400625145/>.

REFERENCES

1. Timerbulatov M.V., Timerbulatov V.M. Health care during and after COVID-19. *Herald of the academy of sciences of the Republic of Bashkortostan* 2020; 35 (2–98): 77–86 (in Russian).

2. Sabgayda T.P., Ivanova A.E., Rudnev S.G., Semyonova V.G. Causes of death among Muscovites before and during the COVID-19 pandemic. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya. Social aspects of population health [serial online]* 2020; 66 (4): 1, available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1177/30/lang.ru/> (in Russian).

3. Polozbikhina M.A. Mortality during the COVID-19 pandemic and risk reduction directions: preliminary results for 2020. *Economic and social problems of Russia* 2021; 2: 50–73 (in Russian).

4. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 15 (utv. Ministerstvom zdravookhraneniya RF 22 fevralya 2022 g.). GARANT.RU. Informatsionno-pravovoi portal, available at: <http://ivo.garant.ru/#/document/403564992> (in Russian).

5. О внесении изменений в Правила обяза-

zatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya, utverzhdennye prikazom Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 28 fevralya 2019 g. N 108n: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 09.04.20 N 299n. GARANT.RU. Informatsionno-pravovoi portal, available at: <http://ivo.garant.ru/#/document/73886507> (in Russian).

6. Stupak V.S., Zubko A.V., Manosbkina E.M., Kobyakova O.S., Deev I.A., Enina E.N. Healthcare in Russia during the COVID-19 pandemic: challenges, systemic issues, and addressing priorities. *The Russian journal of preventive medicine* 2022; 25 (11): 21–27 (in Russian).

7. Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obukhova O.V., Bazarova I.N., Endovitskaya Yu. V., Nesvetailo N. Ya. The effect of coronavirus Covid-19 on the situation in Russian healthcare. *Menedzher zdravookhraneniya* 2020; 4: 58–70 (in Russian).

8. Perechen' poruchenii po realizatsii Poslaniya Prezidenta Federal'nomu Sobraniyu: Poruchenie Prezidenta RF ot 2 maya 2021 g. GARANT.RU. Informatsionno-pravovoi portal, available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400625145/> (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 30.06.2023

Одобрена: 06.07.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Особенности оказания специализированной помощи гинекологическим больным в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.М. Сресели // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 110–114. DOI: 10.17816/pmj405110-114

Please cite this article in English as: Kalinkina O.B., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Sreseli G.M. Features of providing specialized care to gynecological patients under conditions of new coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 110–114. DOI: 10.17816/pmj405110-114

Научная статья

УДК 613.6: 001.8 (470.53)

DOI: 10.17816/pmj405115-120

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНЫ ТРУДА В ПЕРМСКОМ КРАЕ: ВЫЗОВЫ И РЕАЛИИ

Н.Н. Малиютина, Н.В. Исаева, В.Г. Костарев, Р.Б. Еремеев, С.В. Парамонова*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

PRIORITY DIRECTIONS OF OCCUPATIONAL MEDICINE DEVELOPMENT IN PERM KRAI: CHALLENGES AND REALITIES

N.N. Malyutina, N.V. Isaeva, V.G. Kostarev, R.B. Ereemeev, S.V. Paramonova*

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

Цель. Провести анализ приоритетных направлений развития медицины труда в Пермском крае.

Материалы и методы. Анализ статистических данных о заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России, полученные из Центральной базы статистических данных Федеральной службы государственной статистики. Проведен обзор литературы.

Результаты. Приоритетные направления медицины труда в Пермском крае: сохранение здоровья работников, совершенствование медицины труда на основе корпоративных программ оздоровления. Важным аспектом является оценка специфических условий труда, выделение групп риска по развитию производственно обусловленных и профессиональных заболеваний.

© Малиютина Н.Н., Исаева Н.В., Костарев В.Г., Еремеев Р.Б., Парамонова С.В., 2023

тел. +7 919 484 28 51

e-mail: sereniti90@gmail.ru

[Малиютина Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой факультетской терапии № 2, профпатологии и КЛД; Исаева Н.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, проректор по региональному развитию здравоохранения, мониторингу и качеству образовательной деятельности; Костарев В.Г. – кандидат медицинских наук, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, главный государственный санитарный врач по Пермскому краю; Еремеев Р.Б. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры, факультетской терапии № 2, профпатологии и КЛД; Парамонова С.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии].

© Malyutina N.N., Isaeva N.V., Kostarev V.G., Ereemeev R.B., Paramonova S.V., 2023

tel. +7 919 484 28 51

e-mail: sereniti90@gmail.ru

[Malyutina N.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Isaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Organization of Healthcare and Public Health, Deputy Rector for Regional Development of Healthcare, Monitoring and Quality of Educational Activity; Kostarev V.G. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Federal Service for Inspection of Protection of Consumers' Rights and Human Welfare in Perm Krai, Chief State Sanitary Inspector in Perm Krai; Ereemeev R.B. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Paramonova S.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology].

Выводы. Необходим учет ранних признаков коморбидности возраст-ассоциированных заболеваний, внедрение здоровьесберегающих технологий, разработка корпоративных программ.

Ключевые слова. Медицина труда, профилактика, риски, сердечно-сосудистые заболевания, корпоративные программы.

Objective. To analyze the priority directions of the development of occupational medicine in Perm Region.

Materials and methods. Statistical data on morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Russia, obtained from the Central Statistical Database of the Federal State Statistics Service, were analyzed. A literature review was performed.

Results. Priority areas of occupational medicine in Perm Region are the following: preservation of workers' health, improvement of occupational medicine based on corporate health improvement programs. An important aspect is the assessment of specific working conditions, the identification of risk groups for the development of production-related and occupational diseases.

Conclusions. It is necessary to take into account early signs of comorbidity of age-associated diseases, introduction of health-saving technologies and development of corporate programs.

Keywords. Occupational medicine, prevention, risks, cardiovascular diseases, corporate programs.

ВВЕДЕНИЕ

Одна из главных задач развития Российской Федерации – реализация важнейшего национального стратегического приоритета – развитие человеческого потенциала, своевременная разработка и совершенствование комплекса мероприятий по укреплению здоровья, профессиональному долголетию, снижению смертности и инвалидизации лиц трудоспособного возраста, ранней профилактике профессиональных и производственно обусловленных заболеваний (ПОЗ), фундаментальной разработке вопросов гигиены труда, совершенствование вопросов профилактических мер, диагностики, лечения, реабилитации и экспертизы. Эти задачи приобретают особую значимость в современном мире, где условия труда, стрессы и генетические факторы могут значительно влиять на здоровье человека. В данной статье мы исследуем эти проблемы и предлагаем стратегию их решения.

Цель исследования – анализ воздействия вредных производственных условий и стресса на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрение генетических факторов и их роли в предрасположенности к профессиональным и производственно

обусловленным заболеваниям. Обсуждение персонифицированного подхода и психофизиологического сопровождения в оздоровлении работников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании использовались статистические данные о заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России, полученные из Центральной базы статистических данных Федеральной службы государственной статистики. Проведен обзор литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По обобщенной оценке экспертов, в Российской Федерации в 2020 г. затраты на сохранение здоровья работников, связанные с вредными и/или опасными условиями труда, достигли 1 трлн 770 млрд руб., что составило 1,6 % ВВП страны, экономические издержки в связи с потерей рабочего времени – 975 млрд руб., расходы на компенсации 125 млрд руб., обеспечение выплат по страхованию 72 млрд руб. В связи с этим в сфере охраны труда имеет особое значение профи-

лактика заболеваемости и управление профессиональными рисками.

Наиболее остро в сохранении трудового потенциала Российской Федерации стоит проблема «сверхсмертности мужчин трудоспособного возраста». По данным Росстата из общего числа умерших почти 30 % составляют лица трудоспособного возраста, 80 % не доживших до пенсии россиян составляют мужчины, а из причин смертности 55 % приходилось на сердечно-сосудистые заболевания, а 30 % – на внешние причины.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно умирает от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) 17,9 млн человек, что составляет 31 % от всех других причин смерти. Более 75 % смертей наступает среди населения стран с низким и средним уровнем экономического развития [1].

По общедоступным данным, от сердечно-сосудистых заболеваний в мире умирает в год 17 500 000 человек, а в РФ – 904 055. Иными словами, каждый час от инфаркта умирает семь человек. При этом 80 % инфарктов возможно предотвратить.

Распространенность болезней системы кровообращения в Пермском крае (ПК) составила 27,1 на 1000 населения, среди трудоспособных лиц – 17,0 на 1000. Смертность от болезней системы кровообращения в ПК составила 656,6 на 100 тыс. населения, среди трудоспособного населения – 194,2 на 100 тыс.

В России удельный вес работников, занятых во вредных и опасных условиях труда, в 2020 г. составил 37,3 %, из них у 4,5 % основной фактор – тяжесть труда, а у 20,2 % – напряженность труда [2].

В структуре профессиональной заболеваемости в 2022 г. приоритетное место занимали заболевания от воздействия физических факторов – 42,3 %, связанные с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем – 20 %. Заболе-

ваемость нейросенсорной тугоухостью увеличилась до 70 %, а вибрационной болезнью – до 29,4 % [2].

Одним из показателей ухудшения здоровья работающих является значительное утяжеление первично выявляемой патологии, с преобладанием хронических заболеваний, приводящих к потерям трудоспособности вследствие диагностики на поздних стадиях болезни. Признание инвалидами при первичном медико-социальном освидетельствовании достигает в некоторых регионах страны 90 %.

Существенный вклад в развитие ССЗ вносят вредные факторы производственной среды и трудового процесса в сочетании с хроническим стрессом и психоэмоциональным напряжением, приводящем к дистрессу и более тяжелому течению кардиоваскулярных заболеваний с осложнениями [3].

В Пермском крае за 2022 г. профессиональная заболеваемость составила 0,64 на 100 тыс. работающих, из них – 81,25 % – хронические профессиональные заболевания, в 66,7 % – среди контингента обрабатывающих предприятий. Лидирующие заболевания от воздействия физических факторов (60,4 %): вибрационная болезнь – 35,4 %, профессиональная тугоухость – 25 %. Как в целом по России, так и в Пермском крае профессиональная патология диагностируется преимущественно в возрасте 45–50 лет с тенденцией к возрасту старше 60 лет. При этом стабильно высоким сохраняется доля охвата ПМО – 98 %.

Для совершенствования и скорейшего выполнения задач сохранения здоровья и профессионального долголетия необходим комплекс мероприятий [4]:

1. Профилактика, включающая гигиенические аспекты: оценка вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, специальная оценка условий труда. Медико-профилактические аспекты (обязательные предварительные и периодические осмотры).

2. Диагностика и лечение: экспертиза профессиональной пригодности, экспертиза связи заболевания с профессией, оказание медицинской помощи по профилю «Профпатология» (скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь, первичная медико-санитарная помощь, специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь).

3. Медико-социальная экспертиза и реабилитация, а также санаторно-курортное лечение.

Плановая работа по сохранению профессиональной трудоспособности проводится с учетом методических рекомендаций ФГБНУ «НИИ МТ им. академика Н.Ф. Измерова»: «Методика формирования групп риска развития профессиональных заболеваний на основе результатов предварительных и периодических медицинских осмотров», 2020 г. (Согласовано Минздравом России, Минтрудом России и Роспотребнадзором).

В ФГБНУ «НИИ МТ им. академика Н.Ф. Измерова» разработаны критерии групп риска развития профессиональных заболеваний: от пренебрежительно малого риска (когда отсутствуют ранние признаки патологии) до очень высокого риска (когда отсутствует регресс острых и хронических заболеваний после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий, в том числе санаторно-курортного лечения).

Актуальными остаются вопросы совершенствования ранней диагностики профессиональных заболеваний с выделением роли производственных факторов, влияющих на развитие патологии. Причины: недостаточная изученность количественных показателей труда, значимые социальные последствия (кардиоваскулярные, психогенные, респираторные болезни, патология опорно-двигательного аппарата, нарушение репродукции, психические расстройства). Важен пересмотр системы периодических медицинских осмотров (ПМО) с углубленной диагностикой общесоматической патологии, которая может стать причиной

профессиональной непригодности работника и маской возраст-ассоциированных хронических заболеваний. Стоит задача повышения эффективности первичной и вторичной профилактики за счет раннего выявления донологических признаков болезни (предикторов и факторов риска), своевременного их устранения с расширением спектра исследований обязательными, плановыми или дополнительными обследованиями [4].

Для этого разрабатывается персонифицированный подход – анализ генетически обусловленных рисков развития заболеваний. Интерес вызывают генетические полиморфизмы как маркеры предрасположенности к профессиональным и производственно обусловленным заболеваниям, такие как система «оксиданты – антиоксиданты», система про- и противовоспалительных цитокинов, адренергическая система и ренин-ангиотензин-альдостероновая система, система «протеолиз – антипротеолиз», липидный обмен.

На сегодняшний день перспективно внедрять в программы оздоровления психофизиологическое сопровождение для выявления специфических адаптационных механизмов описание психологических портретов работников различных специальностей, что также способствует персонифицированному подходу.

Для осуществления поставленных задач требуется повышение приоритета профилактики на нормативно-законодательном уровне (Приказ Минздрава России от 28.01.2021 N 29н (ред. от 01.02.2022) «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры»),

мониторинг модифицируемых и немодифицируемых факторов риска работающих во вредных и опасных условиях труда на всех уровнях медико-санитарного обеспечения, в частности, при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров – на корпоративном уровне [5].

Корпоративные программы базируются на данных анализа трудового процесса, научных результатах изучения патогенеза профессионально обусловленных заболеваний и оценки их риска здоровью, что способствует продлению трудового долголетия работников, повышению экономической стабильности предприятий [6].

Выводы

Здоровые работники – это фундамент для экономического роста и социального благополучия страны. Вредные производственные условия и стресс оказывают негативное воздействие на здоровье работников, особенно на сердечно-сосудистую систему. Эффективные меры по снижению этих рисков могут значительно улучшить общее состояние здоровья. Генетические полиморфизмы играют важную роль в предрасположенности к профессиональным заболеваниям. Понимание этой роли позволяет разрабатывать персонализированные подходы к лечению и профилактике. Индивидуальный подход к оздоровлению работников, включая генетический анализ и психофизиологическое сопровождение становится все более перспективным и эффективным в области профилактики. Разработка корпоративных программ, основанных на анализе данных и научных исследованиях, имеет большое значение для продления трудового долголетия работников и обеспечения стабильности предприятий. Эти программы должны учитывать специфику условий труда на предприятии.

В целом забота о здоровье работников и их профессиональном долголетии не только способствует улучшению жизни отдельных людей, но и влияет на процветание всей

страны. Это требует усиленного внимания на уровне законодательства, корпоративных программ и образовательных инициатив, чтобы обеспечить стабильное и здоровое будущее для всех граждан России.

Библиографический список

1. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology 2019; 74: e177–e232.

2. Центральная база статистических данных. Федеральная служба государственной статистики. 2010, available at: www.gks.ru/dbscripts/Cbsd.

3. Мамютина Н.Н., Шевчук В.В., Шилкова О.Ю. Факторы риска и прогнозирование внезапной сердечной смерти (обзор литературы). Анализ риска здоровью – 2023. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2023: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. Под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та 2023; 2: 297–304.

4. Методические рекомендации по формированию групп риска развития профессиональных заболеваний на основе результатов предварительных и периодических медицинских осмотров. М.: ФГБНУ «НИИ МТ» 2020; 27.

5. Ковалев С.П., Яшина Е.Р., Ушаков И.Б., Турзин П.С., Лукичев К.Е., Генералов А.В. Корпоративные программы укрепления профессионального здоровья работников в Российской Федерации. Экология человека 2020; 10: 31–37.

6. Устинова О.Ю., Зайцева Н.В., Власова Е.М., Костарев В.Г. Корпоративные программы профилактики нарушения здоровья у работников вредных предприятий как инструмент управления профессиональным риском. Анализ риска здоровью 2020; 2: 72–82.

REFERENCES

1. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 74: e177–e232.

2. Central Database of Statistical data. Federal State Statistics Service. 2010, available at: www.gks.ru/db/scripts/Cbsd (in Russian).

3. Malyutina N.N., Shevchuk V.V., Shilkova O.Yu. Risk factors and prediction of sudden cardiac death (literature review). *Health risk analysis – 2023. Together with the international meeting on Environment and health RISE-2023: materials of the XIII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation: in 2 volumes.* Edited by prof. A.Y. Popova, acad. RAS N.V. Zaitseva. Perm: Publishing house of Perm. nats.research. polytech. un-ta 2023; 2: 297–304 (in Russian).

4. Methodological recommendations for the formation of risk groups for the development of occupational diseases based on the results of preliminary and periodic medical examinations. Moscow: FGBNU "Research Institute of MT" 2020; 27 (in Russian).

5. Kovalev S.P., Yashina E.R., Ushakov I.B., Turzin P.S., Lukichev K.E., Generalov A.V.

Corporate programs for strengthening professional health of employees in the Russian Federation. *Human ecology* 2020; 10: 31–37 (in Russian).

6. Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Vlasova E.M., Kostarev V.G. Corporate programs for the prevention of health disorders in employees of harmful enterprises as a tool for occupational risk management. *Health risk analysis* 2020; 2: 72–82 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Наталья Николаевна Малютина, Наталья Викторовна Исаева, Виталий Геннадьевич Костарев – формирование концепции, анализ данных, формирование вводов.

Роман Борисович Еремеев, Светлана Васильевна Парамонова – анализ данных, формирование вводов, техническое формирование статьи.

Поступила: 28.08.2023

Одобрена: 10.09.2023

Принята к публикации: 27.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Приоритетные направления развития медицины труда в пермском крае: вызовы и реалии / Н.Н. Малютина, Н.В. Исаева, В.Г. Костарев, Р.Б. Еремеев, С.В. Парамонова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 115–120. DOI: 10.17816/pmj405115-120

Please cite this article in English as: Malyutina N.N., Isaeva N.V., Kostarev V.G., Ereemeev R.B., Paramonova S.V. Priority directions of occupational medicine development in Perm Krai: challenges and realities. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 115-120. DOI: 10.17816/pmj405115-120

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616-002.951.21-036.1 (470.53)

DOI: 10.17816/pmj405121-127

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭХИНОКОККОЗА ГИДАТИДОЗНОГО В ПЕРМСКОМ КРАЕ

**В.В. Николенко^{1*}, Е.В. Белкина¹, Н.Н. Воробьева¹,
В.Ю. Тетерин¹, М.В. Якушева², А.П. Неболсина²**

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

²Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Российская Федерация

A CLINICAL CASE OF HYDATID ECHINOCOCCOSIS IN PERM KRAI

**V.V. Nikolenko^{1*}, E.V. Belkina¹, N.N. Vorobyova¹,
V.Yu. Teterin¹, M.V. Yakusheva², A.P. Nebolsina²**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Russian Federation

Проведен анализ клинической картины гидатидозного эхинококкоза с сочетанным поражением печени и легких, тактики ведения и лечения. Представлено клиническое наблюдение пациентки с эхинококкозом. Использована информация из медицинской карты стационарного больного с результатами клинического обследования, инструментальных и лабораторных методов диагностики. Клинический случай характеризуется задержкой хирургического вмешательства и тяжелым течением инфекции. Указывает на необходимость повышенного внимания практических врачей к эхинококко-

© Николенко В.В., Белкина Е.В., Воробьева Н.Н., Тетерин В.Ю., Якушева М.В., Неболсина А.П., 2023

тел. +7 902 839 77 91

e-mail: vvn73@yandex.ru

[Николенко В.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней; Белкина Е.В. – ассистент кафедры инфекционных болезней; Воробьева Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, ORCID: 0000-0001-5384-5910; Тетерин В.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Якушева М.В. – кандидат медицинских наук, заведующая консультативно-диагностическим отделением; Неболсина А.П. – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе].

© Nikolenko V.V., Belkina E.V., Vorobyova N.N., Teterin V.Yu., Yakusheva M.V., Nebolsina A.P., 2023

tel. +7 902 839 77 91

e-mail: vvn73@yandex.ru

[Nikolenko V.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases; Belkina E.V. – Assistant, Department of Infectious Diseases; Vorobyova N.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, ORCID: 0000-0001-5384-5910; Teterin V.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases; Yakusheva M.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Consultative and Diagnostic Department; Nebolsina A.P. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Medical Officer].

зу, требует проведения индивидуальной работы с каждым пациентом для предотвращения тяжелого течения, возможных осложнений и благоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова. Пермский край, эхинококкоз гидатидозный.

The objective of the study was to analyze the clinical picture of hydatid echinococcosis with combined damage of the liver and lungs as well as tactics of management and treatment. A clinical observation of a patient with echinococcosis is presented. Information from the medical record of an inpatient with the results of clinical examination, instrumental and laboratory diagnostic methods was used. The clinical case is characterized by a delay in surgical intervention and a severe course of infection. The need for increased attention of practitioners to echinococcosis is indicated; an individual work with each patient to prevent a severe course, possible complications and a favorable outcome of the disease is required.

Keywords. Perm Krai, hydatid echinococcosis.

ВВЕДЕНИЕ

В мире ежегодно регистрируется от 2 500 000 до 3 000 000 человек с установленным диагнозом эхинококкоза гидатидозный (пузырный, однокамерный), вызываемый *Echinococcus granulosus* [1]. Наиболее часто инфекция встречается на северо-востоке Африки, в Южной и Восточной Азии, на западном побережье Южной Америки, юге Европы (Италия, Греция), в России – в Дальневосточном, Северо-Кавказском, Уральском регионах, Магаданской, Оренбургской, Камчатской областях [2; 3]. Регионами с высокой пораженностью населения данным хроническим биогельминтозом являются территории с развитым охотничьим промыслом и пастбищным животноводством, где регистрируются спорадические и групповые (в том числе семейные) случаи заболевания. Пермский край характеризуется высокими показателями заболеваемости клещевыми инфекциями [4; 5], среди паразитарных инвазий чаще верифицируется лямблиоз, энтеробиоз, аскаридоз, дифиллоботриоз [6]. Ежегодно в указанном регионе Западного Урала выявляется более 6000 различных гельминтозов, где в 95–97 % случаев доминируют контактные гельминтозы, в 2 % – геогельминтозы и лишь в 1 % – биогельминтозы [6]. Согласно данным центра хирургии печени г. Перми, в течение 20 лет, с 1999 по

2019 г., хирургическое вмешательство, связанное с эхинококкозом, проведено у 65 пациентов [7], а в 2021 г. диагностировано лишь 2 случая эхинококкоза с поражением печеночной ткани [6]. Следовательно, гидатидозный эхинококкоз в Пермском крае относится к редким инвазиям, а показатель заболеваемости данной нозологией варьируется от 0,08 до 0,2 на 100 тыс. населения [8]. В 2023 г. в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» зарегистрировано 2 случая эхинококкоза гидатидозного. Следует отметить, что наибольший интерес представляют пациенты с сочетанным поражением *Echinococcus granulosus* печени и легких, составляющие 15–17 % от заболевших [1; 2; 9; 10], в связи с чем представлен анализ клинического случая заболевания.

Цель исследования – анализ клинической картины гидатидозного эхинококкоза у пациентки с сочетанным поражением печени и легких

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлены данные клинического наблюдения пациентки с эхинококкозом гидатидозным. Использована информация из медицинской карты стационарного больного с результатами клинического обследования, инструментальных и лабораторных ме-

тодов диагностики. Информированное согласие больной получено.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Р., 44 года, поступила в ГБУЗ ПК ПККИБ г. Перми 15.05.2023 с диагнозом: эхинококкоз гидатидозный, вызванный *Echinococcus granulosus*. Состояние после лапаротомии, резекции 3-го сегмента печени по поводу эхинококковой кисты левой доли печени с прорывом в брюшную полость, Состояние после верхней лобэктомии слева, торакоцентеза слева, дренирование плевральной полости. Сопутствующие заболевания: постторакотомический синдром. Острая скелетно-мышечная торакалгия. Ситуативная реакция на стресс. Анемия, легкое течение.

Жалобы на момент госпитализации на слабость, быструю утомляемость, редкий сухой кашель, дискомфорт в левой половине грудной клетки при кашле, небольшую одышку при нагрузке. Из эпидемиологического анамнеза известно, что контакт с инфекционными больными отрицает. В семье охотников и рыбаков нет, есть немецкая овчарка в возрасте 10 лет. Пациентка имеет дачу в Добрянском районе, на природе бывает редко. За пределы Пермского края не выезжает. Проживает в благоустроенной квартире. Переохлаждение перед заболеванием отрицает. Привита по возрасту. Контакт с инфекционными больными отрицает. Не курит, алкоголем не злоупотребляет, замужем. Наследственность неотягощена.

Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в 2022 г., бронхиальная астма. От гриппа, пневмококка не привита. Наличие вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, венерических заболеваний, сахарного диабета отрицает.

Анамнез заболевания: при диспансеризации в январе 2020 г. на рентгенографии

грудной клетки в среднем отделе левого легочного поля выявлено округлое однородное плотное образование до 6,0 см в диаметре. Компьютерная томография (КТ) легких проведена 05.02.2020: в среднем отделе левого легочного поля выявлено округлое однородное плотное с четким ровным контуром образование 6,5×5,0 см. При ультразвуковом исследовании печени 05.02.2020 выявлено образование в левой доле (кисты? липома?) до 3,0 см в диаметре. Высказано предположение о вероятности паразитарных кист в легких и печени, но при исследовании крови на эхинококк в ИФА IgM не выявлены. Проведена консультация торакального хирурга от 12.03.2020: диагноз киста верхней доли левого легкого, киста левой доли печени (паразитарная киста). Предложено оперативное вмешательство, однако больная от хирургического вмешательства отказалась. В течение года пациентка жалоб не предъявляла, к врачу не обращалась. При обследовании 24.04.2021: на КТ легких в сравнении с данными от 05.02.2020 выявлено увеличение образования в левом легком до 7,5×7,6 см. На КТ брюшной полости образование левой доли печени с КТ-признаками гемангиомы, без динамики роста, вероятен паразитарный генез. В то же время больная наблюдалась у гинеколога – диагностированы миоматозные узлы в эндометрии, назначено дообследование и 12.10.2022 проведена частичная гистерэктомия.

С ноября 2022 г. у пациентки появились жалобы на боли в правом подреберье, субъективно заметила увеличение печени, однако обратилась к врачу с указанными жалобами лишь в феврале 2023 г. На компьютерном обследовании от 07.02.2023: рост образований в печени и легком, в ИФА крови на гельминтозы – выявлены IgG к эхинококкам (КП = 2,01). Консультирована хирургом, планируется оперативное вмешательство, с 15.02.2023 назначена предоперационная

подготовка препаратом альбендазолом. 16.02.2023 больная отметила появление сыпи, сопровождающейся зудом, в связи с чем повторно обратилась к врачу 18.02.2023, диагностирована аллергическая реакция в виде крапивницы, назначены антигистаминные препараты, сорбенты. Прием антигельминтного препарата прекращен.

07.03.2023 пациентка падает на улице с резким наклоном туловища вперед. В последующий час появляются ноющие боли, дискомфорт в области правого подреберья, правого фланка живота, над лоном. Дома при самостоятельной пальпации живота обнаруживается «выпячивание» в области правого подреберья. Вызывает бригаду ГССП, госпитализируется в ГБУЗ ПК ККБ г. Перми, где диагностирован прорыв эхинококковой кисты левой доли печени в брюшную полость, серозный перитонит. Проведена лапаротомия с резекцией 3-го сегмента печени, санация и дренирование брюшной полости. 10.03.2023 получен результат патолого-анатомического исследования биопсийного материала: инвазия печени, вызванная *Echinococcus granulosus*. Послеоперационный период без осложнений, выписана 14.03.2023. В торакальное отделение ГБУЗ ПК ККБ госпитализирована 02.04.2023 с диагнозом: кистозное образование (эхинококковая киста) верхней доли левого легкого, осложнение: пневмогидроторакс слева. 06.04.2023 проведена верхняя лобэктомия слева. 11.04.2023 получен результат патолого-анатомического исследования биопсийного материала – инвазия легкого, вызванная *Echinococcus granulosus*. В торакальном отделении проходила лечение до 21.04.2023. После выписки беспокоят боли в левой половине грудной клетки, одышка, редкий кашель. Направлена к неврологу с диагнозом постторакотомического синдрома, острая скелетно-мышечная торакалгия, ситуативная реакция на стресс, где находится на лечении до 10.05.2023, за-

тем консультирована инфекционистом, направлена на противорецидивную химиотерапию в ГБУЗ ПК ПККИБ г. Перми.

На момент госпитализации в краевой инфекционный стационар состояние пациентки удовлетворительное, температура 36,8 °C, телосложение правильное, достаточного питания, рост 157 см, масса тела 63 кг. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи, цианоза и отеков нет. На коже грудной клетки слева и на передней брюшной стенке – послеоперационные рубцы без признаков воспаления. Отмечается склерит. Слизистая зева умеренно гиперемирована, миндалины гипертрофированы до 1-й степени, налетов нет. Язык обложен белым налетом, суховат. Пальпируются подчелюстные лимфатические узлы до 1,0 см в диаметре, безболезненные при пальпации, подвижные. Костно-мышечная система без патологических изменений. Носовое дыхание не затруднено. Болезненности при перкуссии костей в проекции придаточных пазух носа нет. Грудная клетка симметрична, над поверхностью легких перкуторно ясный легочной звук. При аускультации дыхание проводится над всей поверхностью легких, чуть ослаблено слева, везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в мин. Насыщение крови кислородом (сатурация) $SpO_2 = 98\%$ на атмосферном воздухе. Область сердца визуально не изменена, границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. При аускультации выслушиваются звучные, ритмичные тоны сердца, шумов нет. Пульс на периферических артериях ритмичный, симметричный, 78 ударов в мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени +1,0 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, эластичной консистенции. Ординаты Курлова: 10–7–6 см. Селезенка: в положении по Сали пальпируется

нижний полюс, край безболезненный, эластичный. Стул, со слов пациентки, оформленный, один раз в сутки, без патологических примесей. Симптомов раздражения брюшины нет. Область проекции почек внешне не изменена, симптом сотрясения поясничной области отрицательный. Дизурических расстройств не отмечает, диурез сохранён, со слов, достаточный. Моча физиологической окраски. Менингеальных и очаговых симптомов нет. Сознание ясное, уровень сознания по шкале Глазго 15 баллов. В пространстве и времени ориентирована.

В ОАК на момент госпитализации: эритроциты – $4,28 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 102 %, тромбоциты – $436 \cdot 10^9/л$, гематокрит – 37, ретикулоциты – 1, лейкоциты – $6,0 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы: эозинофилы – 3 %, сегментоядерные – 51 %, лимфоциты – 38 %, моноциты – 8 %, анизоцитоз/токсическая зернистость нейтрофилов +/+ пойкилоцитоз+, СОЭ 26 мм/ч. В ОАМ: удельный вес 1,010, белок – 0,19 г/л, лейкоциты – 1–3, эритроциты – 0–1, эпителий – 2–4, слизь+, бактерии+. Биохимический анализ крови: билирубин общий 3,2 мкмоль/л, прямой 1,4 мкмоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 101, γ -ГПТ – 23, АЛТ – 14 ЕД/л, АСТ – 17 ЕД/л, амилаза – 50 U/l, K^+ – 4,46 ммоль/л, Na^+ – 141 ммоль/л, Cl^- – 101 ммоль/л, холестерин – 5,4 г/л, СРБ – 8,8 г/л. ИФА кровь на эхинококкоз Ig M – 2,3 КП, Ig G – 5,5 КП, результаты исследования крови на токсокароз, аскаридоз, энтеробиоз в ИФА – отрицательные.

Кровь на RW – отрицательно, кровь на антитела к ВИЧ – отрицательно.

Кал на копрологическое исследование от 16.05.2023: консистенция кашицеобразная, лейкоциты – 0–1, мышечные клетки переваренные –/+, непереваренные –/+, детрит++, микробы +++, яйца глистов – отрицательно, реакция на стеркобилин +, простейшие – отрицательно.

Рентгенография органов грудной клетки: состояние после верхней лобэктомии слева, инфильтративных изменений не выявлено. Посев мокроты на *M. tuberculosis*, флору – отрицательный. ЭКГ от 16.05.2023 – синусовая тахикардия с ЧСС 117 в мин, электрическая ось сердца нормальная. Увеличение левого предсердия. Нарушение процессов реполяризации миокарда переднесептальных отделов (гипоксия).

Назначен стол № 13, палатный режим. Этиотропная терапия в связи выраженной аллергической реакцией на прием альбендазола не проводилась. Назначен мебендазол, согласно инструкции, с постепенным увеличением дозы от 500 мг 2 раза в день до 1000 мг 3 раза в день, курс 28 дней. Патогенетическая и симптоматическая терапия включала антигистаминные препараты, ферменты, специфические ингибиторы протонного насоса, гепатопротекторы.

На фоне лечения состояние удовлетворительное, отмечает улучшение самочувствия. Выписана под наблюдение инфекциониста по месту жительства с рекомендациями по продолжению курсов приема противорецидивной химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время основным методом лечения эхинококкоза является хирургическое вмешательство (удаление кисты) [11–13]. Представленный клинический случай характеризуется задержкой данного вида терапии в течение 3 лет, связанного с отказом больной. В итоге сформировался более тяжелый вариант течения заболевания с прорывом эхинококковой кисты в брюшную полость, а также с развитием пневмогидроторакса. После значительного объема хирургической помощи развился постторакотомический синдром, острая скелетно-мышечная торакалгия, а также ситуативная реакция на стресс. Данная

картина заболевания потребовала вмешательства невролога в терапию эхинококкоза, что значительно удлинило постоперационный период восстановления. Также по ведению данного клинического примера возникает вопрос о целесообразности назначенных антигельминтных препаратов до оперативного вмешательства, приведших к формированию аллергической реакции.

Выводы

Таким образом, приведенный анализ клинического случая показывает необходимость повышенного внимания практических врачей Пермского края к указанной патологии, индивидуальной работы с каждым пациентом с целью купирования тяжелого течения, возможных осложнений и благоприятного исхода данного гельминтоза.

Библиографический список

1. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющук, Ю.А. Венгера. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019; 1104.
2. Протозоозы и гельминтозы. Под ред. Н.Д. Ющука, А.К. Токмалева. М.: ГЭОТАР-Медиа 2021; 544.
3. Токмалев А.К., Кожевников Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство 2017; 392.
4. Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Меркурьева Е.В., Николенко А.В., Суслина О.А., Окишев М.А., Рожкова Д.К. Клинико-эпидемиологические особенности течения клещевого энцефалита в Пермском крае. Перм. медицинский журнал 2020; 37 (3): 18–25.
5. Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Меркурьева Е.В., Николенко А.В., Суслина О.А. Исодовый клещевой боррелиоз: клинико-эпидемиологические особенности течения на территории крупного промышленного центра Западного Урала. Перм. медицинский журнал 2020; 38 (4): 46–53.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2021 году: Государственный доклад. Пермь: Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» 2022; 240.
7. Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д., Колыванова М.В., Теплых Н.С. Хирургическое лечение эхинококкоза печени. Перм. медицинский журнал 2021; 38 (3): 32–40.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2022 году: Государственный доклад. Пермь: Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» 2023; 255.
9. Назыров Ф.Г., Сабиров Б.У., Стреляева А.В. Эхинококкоз органов брюшной полости и редких локализаций. М.: Медицина 2004; 221.
10. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Назаренко Н.А. Радикальные операции при первичном и резидуальном эхинококкозе печени. Анналы хирургической гепатологии 2011; 4: 25–33.
11. Черникова Е.А., Ермакова Л.А., Козлов С.С. Эхинококкозы: подходы к лечению. Инфекционные болезни 2014.1: 52–56.
12. Сергеев В.П., Легоньков Ю.А., Полетаева О.Г. и др. Эхинококкоз цистный (однокамерный). Клиника, диагностика, лечение, профилактика: информационно-методическое пособие. М.: Вектор-Бест 2008; 34.
13. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Кутепов А.В., Щербинина К.И., Цыгельников М.М., Дирксен П.В., Бобылев Е.Н. Лечение пациента с эхинококкозом легких и средостения. Хирургия, журн. им. Н.И. Пирогова 2019; 4: 72–76.

REFERENCES

1. Infectious diseases. National leadership. Ed. N.D. Yushchuk, Yu.A. Vengerov. Moscow: GEOTAR-Media 2019; 1104 (in Russian).

2. Protozooses and helminthiases. Ed. N.D. Yushchuk, A.K. Tokmaleva. Moscow: GEOTAR-Media 2021; 544 (in Russian).

3. Tokmalev A.K., Kozhevnikov G.M. Clinical parasitology: protozooses and helminthiases: a guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Medical Information Agency LLC 2017; 392 (in Russian).

4. Nikolenko V.V., Vorobyeva N.N., Merkur'eva E.V., Nikolenko A.V., Suslina O.A., Okishev M.A. Clinical and epidemiological features of the course of tick-borne encephalitis in the Perm region. *Perm. medical journal* 2020; 37 (3): 18–25 (in Russian).

5. Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N., Merkur'eva E.V., Nikolenko A.V., Suslina O.A. Ixodid tick-borne borreliosis: clinical and epidemiological features of the course in the territory of a large industrial center of the Western Urals. *Perm. medical journal* 2020; 38 (4): 46–53 (in Russian).

6. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Perm region in 2021: State report. Perm: Office of Rospotrebnadzor for the Perm Territory, FBUZ «Center for Hygiene and Epidemiology in the Perm Territory» 2022; 240 (in Russian).

7. Zarivchatsky M.F., Mugatarov I.N., Kamenskikh E.D., Kolyvanova M.V., Teplykh N.S. Surgical treatment of liver echinococcosis. *Perm. medical journal* 2021; 38 (3): 32–40 (in Russian).

8. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Perm

Territory in 2022: State report. Perm: Office of Rospotrebnadzor for the Perm Territory, FBUZ «Center for Hygiene and Epidemiology in the Perm Territory» 2023; 255 (in Russian).

9. Nazyrov F.G., Sabirov B.U., Strelyaev A.V. Echinococcosis of the abdominal organs and rare localizations. Moscow: Medicine 2004; 221 (in Russian).

10. Vishnevsky V.A., Efanov M.G., Ikramov R.Z., Nazarenko N.A. Radical surgery for primary and residual liver echinococcosis. *Annals of Surgical Hepatology* 2011; 4: 25–33 (in Russian).

11. Chernikova E.A., Ermakova L.A., Kozlov S.S. Echinococcosis: approaches to treatment. *Infectious diseases* 2014; 1: 52–56 (in Russian).

12. Sergiev V.P., Legonkov Yu.A., Poletayeva O.G. et al. Cystic echinococcosis (single chamber). Clinic, diagnosis, treatment, prevention. Information and methodological manual. Moscow: Vector-Best 2008; 34 (in Russian).

13. Drobyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Kutepov A.V., Shcherbinina K.I., Tsygelnikov M.M., Dirksen P.V., Bobylev E.N. Treatment of a patient with echinococcosis of the lungs and mediastinum. *Surgery, im. N.I. Pirogov* 2019; 4: 72–76 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 02.07.2023

Одобрена: 20.07.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинический случай эхинококкоза гидатидозного в Пермском крае / В.В. Николенко, Е.В. Белкина, Н.Н. Воробьева, В.Ю. Тетерин, М.В. Якушева, А.П. Неболсина // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 121–127. DOI: 10.17816/pmj405121-127

Please cite this article in English as: Nikolenko V.V., Belkina E.V., Vorobyova N.N., Teterin V.Yu., Yakusheva M.V., Nebolsina A.P. A clinical case of hydatid echinococcosis in Perm Krai. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 121–127. DOI: 10.17816/pmj405121-127

Научная статья

УДК 616.72-009.7

DOI: 10.17816/pmj405128-132

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПОЛИМИАЛГИИ

А.С. Куракина^{1*}, О.С. Левакова¹, Е.С. Шитова²

¹Клиническая больница № 85 ФМБА России, г. Москва,

²Институт медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени И. Канта, г. Калининград, Российская Федерация

A CASE REPORT OF RHEUMATIC POLYMYALGIA

A.S. Kurakina^{1*}, O.S. Levakova¹, E.S. Shitova²

¹Clinical Hospital № 85, FMBA, Moscow,

²Institute of Medicine and Bioscience of I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Представлено клиническое наблюдение ревматической полимиалгии, ассоциированной с вирусной двусторонней полисегментарной пневмонией. Дана характеристика этиопатогенеза заболевания, раскрыты основные клинические особенности, а также этапы дифференциальной диагностики.

Ключевые слова. Ревматическая полимиалгия, вирусная пневмония.

This case report demonstrates a patient with rheumatic polymyalgia associated with viral polysegmental pneumonia. The main characteristics of the etiopathogenesis and clinical features of the disease as well as the stages of differential diagnostics are presented.

Keywords. Rheumatic polymyalgia, viral pneumonia.

© Куракина А.С., Левакова О.С., Шитова Е.С., 2023

тел. +7 910 796 69 92

e-mail: nansy.trifonova@mail.ru

[Куракина А.С. ("контактное лицо") – кандидат медицинских наук, врач-невролог; Левакова О.С. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением гериатрии и психосоматики; Шитова Е.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии].

© Kurakina A.S., Levakova O.S., Shitova E.S., 2023

tel. +7 910 796 69 92

e-mail: nansy.trifonova@mail.ru

[Kurakina A.S. ("contact person") – Candidate of Medical Sciences, neurologist; Levakova O.S. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Geriatrics and Psychosomatics Department; Shitova E.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Therapeutic Department].

ВВЕДЕНИЕ

Ревматическая полимиалгия (РПМ) – воспалительное заболевание костно-мышечной системы, которое развивается исключительно у лиц старше 50 лет и характеризуется интенсивными болями и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса, шеи, системными проявлениями (лихорадка, похудание), сопровождается значительным повышением острофазовых показателей крови, а также наступлением ремиссии при назначении глюкокортикоидов (ГК) в небольших дозах [1]. Основным морфологическим субстратом этого заболевания является поражение синовиальной оболочки суставов, в то время как мышцы остаются интактными.

Распространенность РПМ в популяции составляет от 12,8 до 68,3 на 100 тыс. населения в возрасте старше 50 лет, у женщин она развивается в 2–3 раза чаще [2].

Этиология РПМ до конца не изучена. Известно о генетической предрасположенности к развитию данного заболевания. Обнаружено, что аллели HLA класса II связаны с РПМ, и среди них наиболее часто коррелирует аллель HLA-DRB1*04. Также получены данные о том, что генетический полиморфизм рецепторов ICAM-1, RANTES и IL-1 играет роль в патогенезе РПМ в некоторых популяциях [3].

Имеются сообщения об увеличении заболеваемости РПМ наряду с гигантоклеточным артериитом (ГКА) во время эпидемий микоплазменной пневмонии и парвовируса B19, в качестве возможного триггера рассматривается и вирус Эпштейна – Барр [4].

Получены данные о связи между РПМ и дивертикулитом, что может свидетельствовать о роли изменения микробиоты и хронического воспаления кишечника в иммунопатогенезе заболевания [5].

Обнаружена серия случаев ранее здоровых лиц, у которых после вакцинации против

гриппа, а также COVID-19 развился ГКА/РПМ [6]. Вакцинные адъюванты могут запускать аутоиммунитет, вызывая аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами (ASIA), который может иметь клинические признаки, сходные с РПМ.

Общепринятыми считаются диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации 2012 г. [7], к которым относят:

1. Возраст пациента в начале болезни более 65 лет.
2. Повышение СОЭ (более 40 мм/ч).
3. Двустороннюю боль симметричного характера в области плечевого и тазового пояса.
4. Утреннюю скованность продолжительностью более 1 ч.
5. Длительность симптомов более 2 недель.
6. Увеличение количества и выраженности клинических симптомов в течение 2 недель.
7. Депрессию и/или уменьшение массы тела.

Для диагностики РПМ необходимо наличие всех указанных выше признаков.

Прогноз при рассматриваемом заболевании благоприятный в случае своевременно начатого и правильно проводимого лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной К., 71 год, проходил обследование и лечение в отделении психосоматики и гериатрии ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» ФМБА России с жалобами на болезненность в плечах, бедрах, области тазобедренных суставов, ВАШ 8 баллов, ограничение движений в плечевых суставах, скованность в них, частые ночные пробуждения на фоне болевого синдрома, сниженный фон настроения, недостаточный эффект обезболивающих препаратов; отмечает постепенное снижение болезненности при движении.

Из анамнеза: со слов пациента, заболел около месяца назад, когда внезапно стала беспокоить боль в правом плече, связывал с «возможной излишней нагрузкой на плечо в связи с работой на даче». Спустя несколько дней отметил появление болезненности и в левом плече, скованность и ограничение движений в плечевых суставах. Обратился к неврологу в частном порядке. Был выставлен диагноз: дорсопатия, мышечно-тонический синдром на фоне распространенного остеохондроза позвоночника. Назначено лечение, на фоне которого значительного улучшения не отметил. За неделю до поступления в стационар возникло ухудшение состояния в виде появления «мышечной болезненности» в бедрах. Самостоятельно принимал НПВС, использовал различные мази без значимого эффекта. Также пациент обращал внимание, что ранее вирусные инфекции иногда сопровождалась болью в области крупных суставов, которые регрессировали самостоятельно.

При обследовании обращали на себя внимание высокая лабораторная активность маркеров воспаления: СОЭ 53–58 мм в час, лейкоцитоз до $14,8 \cdot 10^{12}/л$, повышение уровня СРБ до 82,6. Остальные гематологические показатели были в пределах нормы. Пациенту была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, где выявлена полисегментарная двусторонняя вирусная пневмония (фокусы уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла»). ПЦР на COVID-19 был отрицательным. За время госпитализации однократно отмечалась субфебрильная температура тела.

Проведено рентгенологическое исследование плечевых суставов – выявлен остеоартроз плечевых и акромиально-ключичных суставов 1-й степени. На магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника определялись дегенеративно-дистрофические изменения, диско-остеофитные выстояния на уровне C2–C7 по-

звонков, невыраженный субхондральный отек костного мозга тел C6–C7, небольшая гемангиома тела C4.

При осмотре: физиологические изгибы позвоночника сглажены. Экссудативно-пролиферативных изменений в суставах не выявлено. Пальпация плечевых суставов несколько болезненная. Объем активных движений в плечевых суставах ограничен свыше 45° , объем пассивных движений ограничен свыше 90° . Кисти: припухлости межфаланговых суставов кистей не наблюдается, пальпация пателлофemorальных соединений безболезненная. Симптом сжатия кистей – отрицательный. Пальпация бедер, ягодиц умеренно болезненная, объем движений в тазобедренных суставах не ограничен. Стопы – поперечное плоскостопие. Пальпация плюснефаланговых суставов безболезненна. Симптом сжатия стоп-отрицательный. Объем активных движений в позвоночнике несколько ограничен в шейном отделе.

У пациента был подсчитан индекс активности РПМ: ВАШ пациента (8 см) + ВАШ исследователя (8 см) + утренняя скованность (60 мин) $\cdot 0,1$ + элевация верхних конечностей (2) + СОЭ 58 мм/ч $\cdot 0,1 = 29,8$. Таким образом, активность процесса была определена как высокая. Диагноз пациента был сформулирован как «Ревматическая полимиалгия, дебют. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония», и соответствовал всем критериям РПМ.

Инициирована терапия дексаметазоном в дозе 8 мг/с внутривенно капельно. На фоне проводимого лечения ГК через неделю отмечена явная положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома (ВАШ 3 балла), расширения объема активных движений в плечевых суставах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В дифференциально-диагностический поиск при РПМ необходимо включать пер-

вичный артрит плечевого сустава, ревматоидный артрит, дерматомиозит, инфекционные заболевания (в том числе спондилодисцит) и онкологические заболевания (в рамках паранеопластического синдрома) [4].

Выводы

В представленном клиническом случае РПМ развилась на фоне вирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией. По данным некоторых авторов, связующим звеном между COVID-19 и РПМ является повышение уровня интерлейкина-6 (провоспалительного цитокина) [8]. Измененная регуляция врожденного иммунитета, вызванная SARS-CoV-2, может представлять собой специфический, разовый триггер. Цитокины являются лишь частью сложной системы, лежащей в основе взаимодействия вируса с иммунитетом человека. Изучение данных взаимодействий даст ключи к решению этих возникающих физиопатологических проблем.

Библиографический список

1. González-Gay M., Matteson E.L., Castañeda S. Polymyalgia rheumatica [Electronic Resource]. *Lancet* 2017; 390 (10103), available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31825-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31825-1/fulltext)
2. Lundberg I.E., Sharma A., C. Turesson et al. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med.* 2022; 292 (5): 717–732.
3. Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М. и др. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология* 2018; 58 (2): 215–227.
4. Colombo M., Wetzel A.-J., Haumann H. et al. Polymyalgia Rheumatica. *Dtsch Arztebl Int.* 2022; 119 (24): 411–417.
5. Scrivo R., Gerardi M.C., Rutigliano I. et al. Polymyalgia rheumatica and diverticular disease: just two distinct age-related disorders or more? *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (9): 2573–2577.
6. Furr T., Garg M. Rare Cases of Polymyalgia Rheumatica After Receiving COVID-19 Vaccinations. *Cureus.* 2023; 15 (4), available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857978/pdf/main.pdf>
7. Dasgupta B., Cimmino M., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (4): 484–92.
8. Manzo C., Castagna A., Ruotolo G. et al. Can SARS-CoV-2 trigger relapse of polymyalgia rheumatica? *Joint Bone Spine.* 2021; 88 (3), available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857978/pdf/main.pdf>

REFERENCES

1. González-Gay M., Matteson E.L., Castañeda S. Polymyalgia rheumatica [Electronic Resource]. *Lancet* 2017; 390 (10103), available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31825-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31825-1/fulltext)
2. Lundberg I.E., Sharma A., C. Turesson et al. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med.* 2022; 292 (5): 717–732.
3. Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М. и др. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология* 2018; 58 (2): 215–227 (in Russian).
4. Colombo M., Wetzel A.-J., Haumann H. et al. Polymyalgia Rheumatica. *Dtsch Arztebl Int.* 2022; 119 (24): 411–417.
5. Scrivo R., Gerardi M.C., Rutigliano I. et al. Polymyalgia rheumatica and diverticular disease: just two distinct age-related disorders or more? *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (9): 2573–2577.
6. Furr T., Garg M. Rare Cases of Polymyalgia Rheumatica After Receiving COVID-19 Vaccinations. *Cureus.* 2023; 15 (4), available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857978/pdf/main.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10115741/>

7. Dasgupta B., Cimmino M., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (4): 484–92.

8. Manzo C., Castagna A., Ruotolo G. et al. Can SARS-CoV-2 trigger relapse of polymyalgia rheumatica?. *Joint Bone Spine.* 2021; 88 (3), available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857978/pdf/main.pdf>.

[nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857978/pdf/main.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857978/pdf/main.pdf).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 06.07.2023

Одобрена: 08.07.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Куракина, А.С. Клиническое наблюдение ревматической полимиалгии / А.С. Куракина, О.С. Левакова, Е.С. Шитова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 128–132. DOI: 10.17816/pmj405128-132

Please cite this article in English as: Kurakina A.S., Levakova O.S., Shitova E.S. A case report of rheumatic polymyalgia. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 128-132. DOI: 10.17816/pmj405128-132

Научная статья

УДК 616-0021: 616-68-035

DOI: 10.17816/pmj405133-141

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА С ПРИМЕНЕНИЕМ OXIRIS-ТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО С РАЗЛИТЫМ КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ И ТЯЖЕЛЫМ КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Л.П. Котельникова^{1,2}, А.В. Верещагин^{2*}, М.В. Садилов²

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

²Пермская краевая клиническая больница, Российская Федерация

EFFECTIVE TREATMENT OF SEPTIC SHOCK USING OXIRIS-THERAPY IN A PATIENT WITH DIFFUSE FECAL PERITONITIS AND SEVERE COMORBID BACKGROUND

L.P. Kotelnikova^{1,2}, A.V. Vereshchagin^{2*}, M.V. Sadilov²

¹E.A.Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Абдоминальный сепсис – самая тяжелая форма течения инфекций брюшной полости, являющаяся системным жизнеугрожающим синдромом. В комплексном лечении сепсиса и септического шока для элиминации эндотоксина, цитокинов, а также замещения функции органов используют методы экстракорпоральной детоксикации. Представлен успешный опыт применения двух сеансов гемофильтрации с сетом oXiris по внепочечным показаниям у больного с разлитым каловым перитонитом и тяжелым коморбидным фоном после хирургического вмешательства. Приведен комплекс лечебных мероприятий, динамика клинических и лабораторных данных до и после обоих сеансов oXiris-терапии. Отмечено положительное влияние гемофильтрации с использованием сета oXiris на состояние пациента через 48–72 ч от начала процедуры и через 72 ч после ее окончания. Применение двух сеансов oXiris-терапии в лечении септического шока у пациента с разлитым каловым перитонитом и тяжелым

© Котельникова Л.П., Верещагин А.В., Садилов М.В., 2023

тел. +7 342 239 32 14

e-mail: veralex.80@mail.ru

[Котельникова Л.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, врач-хирург, ORCID: 0000-0002-8602-1405; Верещагин А.В. (*контактное лицо) – врач-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-1163-2316; Садилов М.В. – врач-хирург, ORCID: 0000-0003-1507-5454].

© Kotelnikova L.P., Vereshchagin A.V., Sadilov M.V., 2023

tel. +7 342 239 32 14

e-mail: veralex.80@mail.ru

[Kotelnikova L.P. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology, surgeon, ORCID: 0000-0002-8602-1405, ORCID: 0000-0002-1163-2316; Vereshchagin A.V. (*contact person) – resuscitator, ORCID: 0000-0002-1163-2316; Sadilov M.V. – surgeon, ORCID: 0000-0003-1507-5454].

коморбидным фоном позволило стабилизировать гемодинамику через 48–72 ч от начала лечения, а значительное улучшение состояния возникло через 72 ч после окончания второй процедуры.

Ключевые слова. Абдоминальный сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность, активность эндотоксина, сет oXiris.

To assess the efficiency of using the methods of extracorporeal detoxification in the complex treatment of sepsis and septic shock so as to eliminate endotoxin, cytokines as well as to replace the function of organs. The article presents a successful experience of using two sessions of hemofiltration with an oXiris set for extrarenal indications in a patient with diffuse fecal peritonitis and severe comorbid background after surgery. The complex of therapeutic measures, dynamics of clinical and laboratory data before and after both sessions of oXiris therapy is presented. Positive effect of hemofiltration on the patient's condition using the oXiris set was noted 48–72 hours after the start of the procedure and 72 hours after its completion. The use of two sessions of oXiris therapy in the treatment of septic shock in a patient with diffuse fecal peritonitis and severe comorbid background allowed stabilizing hemodynamics 48–72 hours after the start of treatment; a significant improvement of a patient's condition occurred 72 hours after the end of the second procedure.

Keywords. Abdominal sepsis, septic shock, multiple organ failure, endotoxin activity, oXiris set.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на возможности современной медицины, летальность при септическом шоке на фоне абдоминального сепсиса в результате перитонита, ишемии кишечника, панкреатита остается высокой и составляет более 40 % [1–3]. Вторичный разлитой перитонит остается наиболее распространенной формой абдоминальной хирургической инфекции, а абдоминальный сепсис (АС) – самая тяжелая форма течения инфекций брюшной полости, являющаяся системным жизнеугрожающим синдромом. Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики, эффективной своевременной санации источника перитонита, адекватной антибактериальной терапии и интенсивного послеоперационного лечения [1; 4]. Многие клиницисты в комплексном лечении сепсиса и септического шока используют методы экстракорпоральной детоксикации [5–7]. Применяют селективную адсорбцию липополисахаридов, плазмофильтрацию, заместительную почечную терапию. Четких рекомендаций по их выбору, срокам и продолжительности применения пока нет. При определении показаний к экстракорпораль-

ной детоксикации учитывают клинические данные, а также тяжесть эндотоксемии по результатам лабораторных исследований [5–7]. В 2019 г. была предложена концепция последовательной экстракорпоральной терапии при сепсисе (Sequential Extracorporeal Therapy in Sepsis), согласно которой на основании мониторинга активности эндотоксина (ЕАА), тяжести состояния пациента, посевов крови на бактериальную флору рекомендована незамедлительная селективная сорбция липополисахаридов (LPS-сорбция) с последующей заместительной почечной терапией. Согласно результатам, полученным De Rosa и соавт., эта стратегия была наиболее эффективна при повышении ЕАА более 0,6, лактата более 2 ммоль/л у пациентов с количеством баллов по шкале SOFA более 10 или при уровне ЕАА менее 0,6, но с наличием бактериемии [8]. Гемофильтр oXiris (Baxter, США) позволяет проводить заместительную почечную терапию, а его покрытие полиэтиленмином адсорбирует эндотоксины и цитокины из кровотока. В ряде исследований уже показана его эффективность применения в лечении пациентов септическим шоком с выраженной почечной недостаточностью [9–11]. Некоторые клиницисты использовали

этот метод в лечении сепсиса и септического шока без почечной недостаточности [12; 13]. В то же время окончательных выводов о широком использовании этого типа мембран в лечении септического шока, пока не сделано.

Цель исследования – продемонстрировать результаты успешного лечения септического шока с применением по внепочечным показаниям oXiris-терапии у больного с разлитым каловым перитонитом и тяжелым коморбидным фоном.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 54 года, поступил в экстренном порядке 13.11.2021 в приемное отделение Пермской краевой клинической больницы с жалобами на постоянную ноющую боль в обеих подвздошных областях, тошноту, одышку. Заболел остро за 3 ч до поступления. При осмотре состояние средней тяжести. Пациент с морбидным ожирением, рост – 175 см, вес – 148 кг, индекс массы тела 48,9. В сознании, адекватен. Температура тела нормальная. Частота дыхательных движений – 22 в мин, частота сердечных сокращений – 84 в мин, артериальное давление (АД) – 150/90 мм рт. ст., SpO₂ – 98 %. Живот значительно увеличен в размерах за счет избыточной подкожно-жировой клетчатки. Перистальтика выслушивается. Симптом Щеткина – Блюмберга положительный в обеих подвздошных областях. *Per rectum*: сфинктер тоничен, ампула прямой кишки заполнена оформлены каловыми массами физиологической окраски. На глубине 7 см патологических образований не найдено. В общем анализе крови лейкоцитов $11,05 \cdot 10^9$, палочек – 17 %, миелоциты – 1 %, глюкоза – 9,5 ммоль/л, креатинин – 77 ммоль/л, мочевины – 3,5 ммоль/л, общий билирубин – 25 ммоль/л, билирубин прямой – 12 ммоль/л, СРП – 102. Выполнен обзорный снимок живота, на котором газа в свободной брюшной полости не

обнаружено. При УЗИ органов брюшной полости под диафрагмой и в тазу жидкости не найдено. Исследование было затруднено из-за повышенной массы тела. При КТ с болюсным усилением под диафрагмой, по фланкам с обеих сторон, а также между петель тонкой кишки обнаружено умеренное количество свободной жидкости. Определяется неравномерное утолщение стенки сигмовидной кишки на протяжении 10 см без обструкции, единичные дивертикулы восходящей кишки диаметром до 1 см без убедительных признаков перифокального воспаления (рисунок).

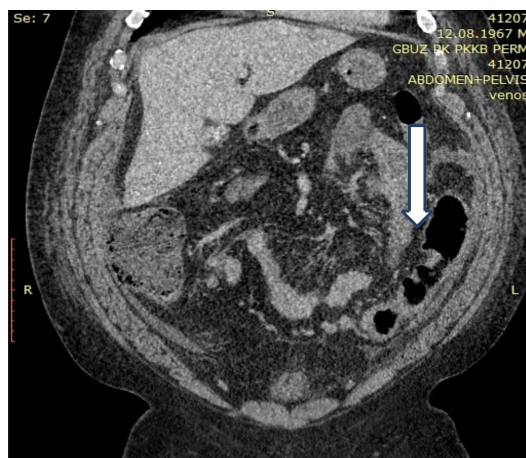
Диагноз – дивертикулярная болезнь левой половины толстой кишки. Перфорация дивертикула? Перитонит.

Пациент доставлен в операционную, где была выполнена лапароскопия, при которой в брюшной полости обнаружен гнойный выпот. Произведена конверсия. В брюшной полости большое количество мутного выпота с неприятным запахом. Взят материал для посева на бактериальную флору. В проксимальной трети сигмовидной кишки обнаружена плотная опухоль с эндофитным ростом 5×2 см, прорастающая серозную оболочку. На передней стенке опухоли имелось перфоративное отверстие 3 мм, из которого поступало каловое содержимое. Выполнена обструктивная гемиколэктомия слева. Брюшная полость санирована, дренирована 4 трубчатыми дренажами. Диагноз после операции – злокачественная опухоль сигмовидной кишки Т3, Nx, M0, осложненная перфорацией и разлитым каловым перитонитом. Во время операции в связи с гипотензией начато введение норадреналина в дозе 0,45 мкг/кг/мин.

После операции пациент на ИВЛ переведен в ОРИТ. SOFA – 8 баллов: сердечно-сосудистая – 4 и дыхательная система – 3, печеночная недостаточность – 1 балл. Гемодинамика поддерживалась введением адреналина в дозе 0,45 мкг/кг/мин, индекс



а



б

Рис. Пациент К.: а, б – КТ брюшной полости с болюсным усилением, венозная фаза; а – неравномерное утолщение стенки сигмовидной кишки на протяжении 10 см без нарушения проходимости; б – единичные дивертикулы нисходящей кишки без признаков перфорации

оксигенации – 98. Прокальцитонин (ПКТ) – 1,92 нг/мл, пресепсин – 316 пг/мл, лактат – 1,9 ммоль/л. Активность эндотоксина (ЕАА) составила 0,34, Response – 0,99. Назначена антибактериальная терапия – меронем, линезалид, флюконазол. Пациент уложен в прон-позицию. Через 24 ч после оперативного вмешательства состояние отмечено увеличение индекса оксигенации до 162. Доза симпатомиметиков не изменилась. Суточный диурез составил 1200 мл, мочевины – 96,6 ммоль/л, креатинин – 5,2 мкмоль/л, глюкоза крови – 10,2 ммоль/л, гликогемоглобин A1c – 8 %. Осмотрен эндокринологом, диагностирован впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа. У пациента отмечались выраженные периферические отеки на нижних и верхних конечностях при сохраненном диурезе и нормальных показателях креатинина, мочевины. Отмечено повышение ЕАА, уровня ПКТ, пресепсина, лактата (таблица). Пациент находился без сознания, реагировал на болевые раздражители. SOFA – 11 баллов: сердечно-сосудистая – 4, дыхательная – 4, нервная система – 3.

15.11.2021 наложена трахеостома и начата длительная заместительная почечная терапия CVVHDF в режиме постдилюции с сетом оXiris (Baxter, США) через 32 ч после оперативного вмешательства. Сосудистый доступ был осуществлен двухпросветным катетером 12 Fr, способ подключения – веновенозный через перфузионный аппарат Primaflex (фирма Baxter, США). Использовано массообменное устройство – гемофильтр с мембраной оXiris. Скорость перфузии составила 180 мл/мин, поток замещения – 200 мл/ч, объем замещения – 22 мл/кг/ч. Учитывая отсутствие у пациента печеночной недостаточности, региональную антикоагуляцию проводили цитратно-кальциевой смесью. Продолжительность сеанса составила 72 ч. Во время процедуры проведено дополнительное обследование. Эхокардиография от 16.11.2021: полости сердца расширены, гипертрофия левого желудочка, гипокинез передней стенки и базальных отделов. Фракция выброса составила 37 %, обнаружены плотные бляшки на створках аортального клапана. Рентгенография легких от 14, 16, 17 ноября

Клинические и лабораторные показатели до и после гемосорбций с применением мембраны oXiris

Показатель	До гемосорбции № 1	Через 24 ч после гемосорбции № 1	До гемосорбции № 2	Через 24 ч после гемосорбции № 2
Общие баллы по шкале SOFA	11	3	8	4
Температура тела, °C	37,8	37,7	37,5	36,5
Суточный диурез, мл	2400	2200	1800	2500
Индекс оксигенации	162	308	102	255
Доза норадреналина, мг/кг/мин	0,45	0	0,06	0
Лактат, ммоль/л	2,6	1,4	2,6	1,3
Эритроциты, 10^{12} /л	4,15	4,12	3,56	3,95
Тромбоциты, 10^9 /л	255	236	272	259
Лейкоциты, 10^9 /л	11,05	6,51	10,92	18
Доля палочкоядерных нейтрофилов, %	17	3	6	8
Доля миелоцитов, %	1	0	2	0
Глюкоза крови, ммоль/л	12,2	10,4	8,7	7,8
Мочевина, ммоль/л	2,8	5,6	5,1	5,1
Креатинин, мкмоль/л	74,4	66,6	71,4	69,8
Общий билирубин, ммоль/л	17	11,7	16,2	19,9
СРП, мг/л	141,6	115	122	96
ПКТ, нг/мл	2,31	0,52	1,91	0,14
Пресепсин, пг/мл	2418	1566	1611	590
ЕАА, усл. ед.	0,77	0,46	0,51	0,3
Response	0,99	0,98	0,98	0,97

2021 г.: гиповентиляция легких в нижних отделах с обеих сторон с признаками небольшого количества жидкости в плевральных полостях. Проводилась неоднократно санационная фибробронхоскопия. Бактериальные посевы крови, мочи, эндотрахеального аспирата от 15.11.2021 оказались стерильными. Из экссудата брюшной полости высеяны *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis* $1 \cdot 10^3$.

После окончания процедуры 17.11.2021 гемодинамика стабильная без вазопрессорной поддержки. Индекс оксигенации увеличился почти в два раза, а уровень лактата нормализовался (см. таблицу). Появилась перистальтика, отходили газы и стул по колостоме. SOFA составила 3 балла за счет дыхательной недостаточности (1) и неврологического дефицита (2). ПКТ нормализовался, активность эндотоксина снизилась на 40 % при нормальном Response – 0,98 (см. таблицу).

В течение последующих двух дней состояние оставалось стабильно тяжелым без положительной динамики. Активность ЕАА и уровень лактата начали снова увеличиваться при нормальном содержании ПКТ, креатинина, мочевины, калия. У пациента имелись выраженные отеки на нижних конечностях, брюшной стенке. Снова возникла необходимость в назначении норадреналина в дозе 0,06 мг/кг/мин. При рентгенографии легких обнаружена двусторонняя гипостатическая пневмония. Произведена фибробронхоскопия, был диагностирован двусторонний диффузный эндобронхит 1–2-й степени активности. УЗИ от 19.11.2021: гепатомегалия, стеатоз печени, в полости желчного пузыря множественные мелкие конкременты, свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости нет. SOFA составила 8 балла за счет дыхательной (3), сердечно-сосудистой недостаточности (3) и неврологического дефицита (2).

Через двое суток, 20.11.21, инициирован повторный сеанс длительной заместительной почечной терапии в режиме CVVHDF оXiris со скоростью перфузии 180 мл/мин и объемом замещения 21 мл/кг/ч. Продолжительность гемофильтрации составила 48 ч. После процедуры пациент в сознании с когнитивными нарушениями, выполняет простые команды, гемодинамика стабильная без вазопрессорной поддержки, индекс оксигенации увеличился в 2,5 раза, снизился уровень пресепсина и активность ЕАА, нормализовалось содержание ПКТ. SOFA составила 4 балла за счет дыхательной недостаточности (2) и неврологического дефицита (2).

Рентгеноскопия легких от 22.11.2021: гиповентиляция легких в нижних отделах с обеих сторон, сохраняется небольшое количество жидкости в плевральных полостях. Бактериальные посевы крови и мочи 23.11.2021 стерильны. Из эндотрахеального аспирата высеяна *Klebsiella pneumonia*.

С 25.11.2021 спонтанное дыхание через трахеостому, в сознании, выполняет простые команды. Периферических отеков нет. ПКТ, пресепсин в пределах референсных значения. Произведена смена антибиотиков – макситам, тигацил, полимиксин, флюканазол. Нормализовалась температура тела, газы отходят, стул ежедневно через колоостому. С 29.11.2021 спонтанное дыхание через трахеостому. 02.12.2021 деканюлирован. Через три дня пациент переведен в профильное хирургическое отделение. При гистологическом исследовании удаленного препарата диагностировано злокачественное новообразование сигмовидной кишки, инвазивная аденокарцинома (HG) G3; pT3N2b (16+/2-), pL1, pV1, Pn1, R0. Выписан 10.12.2021 в удовлетворительном состоянии с диагнозом: злокачественное новообразование сигмовидной кишки, инвазивная аденокарцинома (HG) G3; pT3N2b. Перфорация опухоли сиг-

мовидной кишки, разлитой каловый перитонит, абдоминальный сепсис, септический шок. СВОН, ОРДС. Гипостатическая двусторонняя пневмония. Сопутствующие заболевания – морбидное ожирение, сахарный диабет 2-го типа (впервые выявленный), гипертоническая болезнь 3-й ст., 3-й ст., риск 4, калькулезный холецистит.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На представленном клиническом примере показана эффективность применения оXiris-терапии по внепочечным показаниям в лечении септического шока у больного с разлитым каловым перитонитом и тяжелым коморбидным фоном (морбидное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный, гипертоническая болезнь). Гемофильтр в сети оXiris состоит из трех различных слоев, что позволяет проводить заместительную почечную терапию, неселективно удалять из кровотока эндотоксины и цитокины. Кроме того, мембрана при изготовлении покрыта гепарином 4500 UI/m^2 , в результате чего она обладает местными антикоагулянтными свойствами, что дает возможность снизить дозу гепарина для системного применения у пациентов с высоким риском кровотечения [8; 10]. Последние годы оXiris-терапию с успехом применяют в лечении септического шока с развитием почечной недостаточности, причем некоторые врачи отмечают хороший результат лечения при абдоминальном сепсисе [11; 13; 14]. Клинические исследования показали, что применение оXiris-терапии увеличивает АД, снижает дозы вазопрессоров, уменьшает недостаточность функций органов, снижает активность эндотоксина, содержание цитокинов и ПКТ [9; 13–15]. В некоторых случаях сет оXiris был с успехом использован в лечении септического шока у пациентов без почечной недостаточности [12–15]. Учитывая эти ре-

зультаты, была использована oXiris-терапия у пациента с септическим шоком в результате разлитого калового перитонита и с тяжелым коморбидным фоном. Особенность случая заключалась в наличии выраженного ожирения, что вызывало трудности с ИВЛ, а также с уходом. Показанием к применению oXiris-терапии через 32 ч после операции послужили утяжеление полиорганной недостаточности по шкале SOFA до 11 баллов, ЕАА – 0,77. Показания к oXiris-терапии пока четко не определены, хотя большинство исследований применяют ее при ЕАА более 0,6, гиперлактаемии более 2 ммоль и более 10 баллов по шкале SOFA [5–8; 10].

Показанием к проведению повторной процедуры послужило ухудшение состояния пациента с увеличением баллов по шкале SOFA до 8, а также тенденция к увеличению активности ЕАА. Через 24 ч после проведения повторной гемофильтрации с сетом oXiris отмечено снижение баллов по шкале SOFA в два раза, нормализация уровня ПКТ, пресепсина, активности ЕАА. Через трое суток пациент перешел на спонтанное дыхание, восстановилось адекватное поведение, нормализовалась перистальтика. V. Schwindenhammer и соавт. (2019) в своем исследовании отметили, что улучшение состояния пациентов после проведения oXiris-терапии возникает не сразу, в среднем через 25 ч [13]. T. Wei и соавт. (2020) в описании клинического случая лечения с применением oXiris-терапии пациента с септическим шоком в результате абдоминального сепсиса также отмечают улучшением состояния через 80 ч после процедуры [14].

Выводы

Применение двух сеансов oXiris-терапии в лечении септического шока у пациента с разлитым каловым перитонитом и тяжелым коморбидным фоном позволило стаби-

лизировать гемодинамику через 48–72 ч от начала лечения, а значительное улучшение состояния возникло спустя 72 ч после окончания второй процедуры.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чернов В.Н., Мареев Д.В. Комплексное лечение больных абдоминальным сепсисом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2010; 8: 44–47.
2. Хацко В.В., Потапов В.В., Зенин О.К. Этиология, патогенез и диагностика сепсиса. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион 2017; 43 (3): 139–150. DOI: 10.21685/2072-3032-2017-3-15.
3. Алиев С.А., Алиев Э.С. Абдоминальный сепсис: состояние проблемы, интегральные системы оценки тяжести течения и критерии прогноза исхода. Вестник хирургии 2018; 177 (5): 108–112. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-108-112.
4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Подачин П.В., Сергеева Н.А. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита. Анналы хирургии 2013; 2: 48–54.
5. Ким Т.Г., Магомедов М.А., Проценко Д.Н., Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2021; 18 (4): 80–89. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-80-89.
6. Полушин Ю.С., Древаль Р.О., Заботина А.Н. Клинико-экономическая оценка терапии острого повреждения почек при сепсисе продолжительными комбинированными методами заместительной почечной терапии. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2021; 18 (5): 7–20. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-7-20.

7. Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K. et al. oXiris use in septic chock: experience of two French centers. *Blood Purification* 2019; 21: 1–7. DOI: 10.1159/000499510.

8. De Rosa S., Villa G., Ronco C. The golden hour of polymyxin B hemoperfution in endotoxic shock: the basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Artif Organs* 2020; 44 (2): 184–186. DOI: 10.1111/aor.13550.

9. Turani F., Barchetta R., Falco M. et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: a case series. *Blood Purification* 2019; 47 (3): 1–5. DOI: 10.1159/000499589.

10. Monard C., Rimmele T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purification* 2019; 47 (3): 2–15. DOI: 10.1159/000499520.

11. Turani F., Belli A., Martini S., Cotticelli V.C., Mounajergi F., Barchetta R. Oxiris membrane decreases endotoxin during RRT in septic patients with basal EAA 0,6. *Crit Care* 2016; 20 (2): 196.

12. Tengattini M., Prato F., Colageao U., Pissia C. Hemodynamic monitoring during continuous renal replacement therapy (CRRT) with oXiris filter in septic shock patients. *Intensive Care Medicine Replacement* 2018; 6 (12): 301.

13. Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K., Gregoire A., Monard C., Huriaux L., Illinger J., Leray V., Uberti T., Crozon-Clauzel J., Rimmele T. oXiris use in septic shock: experience on two French centres. *Blood Purification* 2019; 47 (3): 29–35. DOI: 10.1159/000499510.

14. Wei T., Chen Z., Li P., Tang X., Marshall M., Zhang L., Fu P. Early use of endotoxin absorption by oXiris in abdominal septic shock. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (28): e19632. DOI: 10.1097/000000000000119632

15. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Annals of Intensive Care* 2020; 10: 32–42. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y

REFERENCES

1. Chernov V.N., Mareyev D.V. Treatment of abdominal sepsis. *Khirurgia (Mosk)* 2010; 8: 44–47 (in Russian).

2. Khatsko V.V., Potapov V.V., Zenin O.K. Etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis (a review of literature). *University proceeding. Volga region* 2017; 43 (3): 139–150. DOI: 10.21685/2072-3032-2017-3-15 (in Russian).

3. Aliev S.A., Aliev E.S. Abdominal sepsis: the state of the problem, integral system for assessing the severity of sepsis and criteria for predicting the result. *Vestnik khirurgii* 2018; 177 (5): 108–112. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-108-112 (in Russian).

4. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., Filimonov M.I., Podachin P.V., Sergeeva N.A. Criteria for the selection of effective surgical treatment of widespread peritonitis. *Annaly khirurgii* 2013; 2: 48–54 (in Russian).

5. Kim T.G., Magomedov M.A., Protsenko D.N., Zakharov M.V., Marukhov A.V., Chubchenko N.V. The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2021; 4 (18): 80–89. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89 (in Russian).

6. Polushin Y.S., Dreval R.O., Zabolina A.N. Clinical and economic assessment of the therapy of acute kidney injury in sepsis with continuous combined methods of renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2021; 18 (5): 7–20. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-7-20 (in Russian).

7. Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K. et al. oXiris use in septic chock: experience of two French centers. *Blood Purification* 2019; 21: 1–7. DOI: 10.1159/000499510.

8. De Rosa S., Villa G., Ronco C. The golden hour of polymyxin B hemoperfution in endotoxic shock: the basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Artif Organs* 2020; 44 (2): 184–186. DOI: 10.1111/aor.13550.

9. Turani F., Barchetta R., Falco M. et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: a case series. *Blood Purification* 2019; 47 (3): 1–5. DOI: 10.1159/000499589.

10. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purification* 2019; 47 (3): 2–15. DOI: 10.1159/000499520.

11. Turani F., Belli A., Martini S., Cotticelli V.C., Mounajergi F., Barchetta R. Oxiris membrane decreases endotoxin during RRT in septic patients with basal EAA 0,6. *Crit Care* 2016; 20 (2): 196.

12. Tengattini M., Prato F., Colageao U., Pissai C. Hemodynamic monitoring during continuous renal replacement therapy (CRRT) with oXiris filter in septic shock patients. *Intensive Care Medicine* 2018; 6 (12): 301.

13. Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K., Gregoire A., Monard C., Huriaux L., Illinger J., Leray V., Uberti T., Crozon-Clauzel J., Rimmelé T. oXiris use in septic shock: experi-

ence on two French centres. *Blood Purification* 2019; 47 (3): 29–35. DOI: 10.1159/000499510.

14. Wei T., Chen Z., Li P., Tang X., Marshall M., Zhang L., Fu P. Early use of endotoxin absorption by oXiris in abdominal septic shock. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (28): e19632. DOI: 10.1097/000000000000119632

15. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Annals of Intensive Care* 2020; 10: 32–42. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 08.09.2023

Принята к публикации: 22.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Котельникова, Л.П. Эффективное лечение септического шока с применением OXIRIS-терапии у больного с разлитым каловым перитонитом и тяжелым коморбидным фоном / Л.П. Котельникова, А.В. Верещагин, М.В. Садиллов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 133–141. DOI: 10.17816/pmj405133-141

Please cite this article in English as: Kotelnikova L.P., Vereshchagin A.V., Sadilov M.V. Effective treatment of septic shock using OXIRIS-therapy in a patient with diffuse fecal peritonitis and severe comorbid background. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 133–141. DOI: 10.17816/pmj405133-141

Научная статья

УДК 616.441-006.6-056.7 (470.67)

DOI: 10.17816/pmj405142-146

СЕМЕЙНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

Б.Т. Маликова*, А.Т. Тучалова, Э.М. Солтаханов, И.Б. Кострова

*Дагестанский государственный медицинский университет,
г. Махачкала, Российская Федерация*

FAMILY CLINICAL CASE OF THYROID CANCER IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN

B.T. Malikova*, A.T. Tuchalova, E.M. Soltakhanov, I.B. Kostrova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

Представлен случай семейного рака щитовидной железы в Республике Дагестан. Папиллярный рак щитовидной железы был диагностирован у сестры и брата в молодом возрасте. Заболевание характеризовалось небольшими размерами узлов в щитовидной железе, многоочаговым поражением и наличием метастазов в региональных лимфатических узлах.

Ключевые слова. Семейный папиллярный рак, щитовидная железа.

A case of familial thyroid cancer in the Republic of Dagestan is presented. Papillary thyroid cancer was diagnosed in a sister and a brother at a young age. The disease was characterized by small size of nodes in the thyroid gland, a multi-focal lesion and the presence of metastases in the regional lymph nodes.

Keywords. Familial papillary thyroid cancer.

© Маликова Б.Т., Тучалова А.Т., Солтаханов Э.М., Кострова И.Б., 2023

тел. +7 872 267 32 86

e-mail: bela.malikova@mail.ru

[Маликова Б.Т. (*контактное лицо) – аспирант кафедры эндокринологии, ассистент кафедры эндокринологии, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6007-8948>; Тучалова А.Т. – аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2, старший лаборант кафедры госпитальной хирургии № 2, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9803-56874>; Солтаханов Э.М. – доцент кафедры эндокринологии, кандидат медицинских наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2291-3751>; Кострова И.Б. – ассистент кафедры эндокринологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-003-0112-3785>].

© Malikova B.T., Tuchalova A.T., Soltakhanov E.M., Kostrova I.B., 2023

tel. +7 872 267 32 86

e-mail: bela.malikova@mail.ru

[Malikova B.T. (*contact person) – postgraduate student, Assistant, Department of Endocrinology, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6007-8948>; Tuchalova A.T. – postgraduate student, senior laboratory assistant, Department of Hospital Surgery № 2, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9803-56874>; Soltakhanov E.M. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Endocrinology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2291-3751>; Kostrova I.B. – Assistant, Department of Endocrinology, ORCID: <https://orcid.org/0000-003-0112-3785>].

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы. Высокая частота встречаемости этой патологии обусловлена тем, что практически вся территория России является зоной с мягко выраженным йодным дефицитом. Так, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в Российской Федерации составляет 15–25 %, а в отдельных регионах – до 40 % [1].

Вместе с этим в последние годы отмечается рост аутоиммунной патологии, узловых форм зоба, рака ЩЖ, требующих своевременного выявления, обследования и лечения пациента. По данным крупного исследования, проведенного в Германии, частота узлового зоба (УЗ) у 3349 пациентов детского и подросткового возраста составила 9,3 %, а у людей от 20 до 30 лет – 19 %. Выявление злокачественных опухолей среди узловых образований ЩЖ у детей может достигать 20 %, аналогичная тенденция определяется и в случае автономно функционирующих образований.

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной формой РЩЖ у детей и подростков. На его долю приходится от 70 до 90 % всех злокачественных опухолей щитовидной железы в детской онкологии. Для ПРЩЖ у детей характерны следующие признаки: появление большого числа метастазов в лимфатических узлах, метастазы иногда являются единственным проявлением заболевания, наличие «скрытых» форм.

Семейный папиллярный рак ЩЖ включает папиллярный либо фолликулярный рак, которые встречаются с большей частотой в семье. По сравнению со sporadicческой немедулярной тиреоидной карциномой, семейный папиллярный рак ЩЖ встречается чаще в молодом возрасте и коррелирует с высокой частотой многоочагового поражения и метастазирования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мы наблюдали семейный случай папиллярной карциномы щитовидной железы у брата и сестры. Наследственность по онкологическим и эндокринологическим заболеваниям со стороны матери и отца не отягощена.

Пациентка А., 1992 года рождения, обратилась с жалобами на головную боль, головокружение и ощущение сдавления в области шеи. Вес – 49 кг. Рост – 170 см. ИМТ – 17.

При ультразвуковом исследовании в правой доле обнаружено образование размерами 1,5×1,1×1,0 см, по эхоструктуре соответствующее TI-RADS 5, в левой доле – 0,9×0,6×0,6 см, соответствующее TI-RADS 3. Уровень ТТГ был 1,1 мМЕ/л, кальцитонина – 7,41 пг/мл. В плане обследования запланирована тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов с цитологическим исследованием, а также определение уровня кальцитонина и РЭА в смывах с иглы.

Уровень кальцитонина в смывах из узла правой доли ЩЖ оказался не более 2,0 пг/мл, из узла левой доли ЩЖ – 11,1 пг/мл. Исследование уровня РЭА в крови и смыве из узлов ЩЖ выявил показатели в референсном интервале, что позволило исключить наличие медулярного рака ЩЖ.

При цитологическом исследовании биоптата узла правой доли ЩЖ обнаружена группа клеток папиллярной аденокарциномы ЩЖ – категория Bethesda-VI. Пациентка была оперирована. Проведена тиреоидэктомия, ипсилатеральная центральная лимфаденэктомия с контролем возвратного, гортанного нерва и околощитовидных желез с применением увеличивающей оптики и нейромонитора INOMED.

Морфологическое исследование послеоперационного материала ЩЖ показало наличие в правой доле папиллярной карциномы с множественными инкапсулированными

узлами с максимальным диаметром 1,5 см. Узлы имели фолликулярное строение с наличием псаммомных телец, выраженным фиброзом и гиалинозом стромы опухоли, отложением солей кальция. Опухоль прорастала собственную псевдокапсулу. Хирургический край резекции располагался в 0,1 см от опухолевого роста. В левой доле ЩЖ обнаружена фолликулярная аденома, макро- и микрофолликулярного строения, с очагами кровоизлияния и скоплением ксантомных клеток, четко отграниченная от окружающей паренхимы железы. Вне описанных изменений ткань ЩЖ имела нормофолликулярное строения с кистозным расширением некоторых из них. В одном из 11 удаленных лимфатических узлов паратрахеальной клетчатки обнаружен микрометастаз папиллярного рака в виде единичного псаммомного тельца. В остальных лимфатических узлах – гистиоцитоз, реактивная лимфоидная гиперплазия. Заключение морфологического исследования – папиллярный рак щитовидной железы с многофокусным характером роста, метастазом в лимфатический узел паратрахеальной клетчатки в виде псаммомного тельца. Фолликулярная аденома левой доли ЩЖ.

В послеоперационном периоде назначена гормонально-заместительная терапия левотироксином в дозе 75 мкг.

Больной Р., 2006 года рождения, брат пациентки А. При поступлении жаловался на наличие объемного образования на передней поверхности шеи, головные боли. Наследственный анамнез – сестра (29 лет) прооперирована по поводу папиллярного рака щитовидной железы в декабре 2021 г. Вторая сестра (24 года) страдает ревматоидным артритом, инвалид с детства по данному заболеванию. Родители состоят в близкородственном браке (троюродные брат и сестра по материнской линии).

Пациент впервые обследован 23.12.2021. При УЗИ ЩЖ обнаружен узел в правой доле

ЩЖ, множественные кальцинаты в обеих долях, что соответствовало TIRADS-5. Заподозрен рак ЩЖ. Госпитализирован в эндокринологическое отделение РКБ им. Кураева 27.12.2021 для обследования. Состояние пациента эутиреоидное, уровни кортизола, АКТГ были в пределах референсных значений. ПТТ – 58 пмоль/л (норма 16–46,2 пмоль/л), пролактин – 622 мМЕ/л (норма 60–600 мМЕ/л). Содержание витамина D25(OH) было снижено до 3 нг/мл. Онкомаркеры АФП ХГЧ – в пределах референсных значений, РЭА повышен до 95 нг/мл. При УЗИ общий объем ЩЖ составил 12,6 см³, в правой доле обнаружено образование размерами 1,9×1,4 см, с нечеткими неровными контурами, неправильной формы за счет гипоехогенных зон и гиперэхогенных включений (микрокальцинаты). Визуализированы загрудинные, надключичные лимфатические узлы. При МСКТ грудной клетки с контрастированием найдена надключичная и грудная лимфаденопатия. Рекомендована госпитализация в ФГБОУ «НМИЦ эндокринологии» для уточнения диагноза.

При обследовании в ФГБОУ «НМИЦ эндокринологии» в январе 2022 г. у пациента выявлены эхографические признаки злокачественного новообразования. В верхней трети правой доле диагностировано гипоехогенное неоднородное образование неправильной формы с нечеткими неровными контурами, гиперэхогенными включениями размерами 2,4×1,6×1,0 см. В перешейке найден узел пониженной эхогенности с четкими контурами размерами 0,7×0,4×0,5 см. Обнаружены множественные предгортанные, паратрахеальные, претрахеальные и боковые шейные лимфатические узлы справа диаметром от 5 до 10 мм. Проведена ТАБ образований ЩЖ и лимфатических узлов справа и слева. Цитологическая картина пунктата ЩЖ соответствовала Bethesda-VI, диагностическая категория. В лимфатических узлах

бокового треугольника справа обнаружены метастазы. При смыве из иглы при пункции лимфатических узлов левого бокового треугольника тиреоглобулин – 3,95 нг/мл, бокового треугольника справа – тиреоглобулин > 500 нг/мл. Пациент находился в эутиреоидном состоянии.

24.01.2022. была проведена операция: пациенту выполнена тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов, центральная и боковая лимфадэктомия справа. Послеоперационный период протекал гладко, глотание не нарушено, голос не изменен. В послеоперационном периоде получал левотироксин натрия в дозировке 125 мкг.

При гистологическом исследовании от 24.01.2022 обнаружено, что узел максимальным диаметром 1,7 см в верхнем полюсе и средней части правой доли ЩЖ представлен папиллярной карциномой классического и фолликулярного строения, с обилием псаммальных телец, выраженным фиброзом и гиалинозом стромы опухоли. Определялась также массивная опухолевидная эмболия мелких тонкостенных кровеносных сосудов, признаки пере- и интраневрального опухолевого роста достоверно не найдены. Опухоль прорастает капсулу доли ЩЖ, инфильтрирует жировую клетчатку, врастает во фрагмент прилежащей поперечнополосатой мышцы, среди мышечных волокон которой в просвете кровеносных сосудов отмечались опухолевые эмболы. Хирургический край резекции без опухолевых клеток. В перешейке ЩЖ также найден многофокусный рост папиллярного рака в виде множественных очагов максимальным диаметром 1 см с врастанием в капсулу перешейка ЩЖ. Хирургический край резекции без опухолевых клеток. Ткань левой доли ЩЖ имела преимущественно макрофолликулярное строение, с узлами макрофолликулярного зоба и рассеянными по паренхиме доли псаммом-

ными телецами. В 10 из 18 удаленных лимфатических узлов паратрахеальной жировой клетчатки, в 5 из 43 боковой клетчатки шеи, в 2 из претрахеальной клетчатки обнаружены метастазы.

Через два месяца после операции при УЗИ обнаружены лимфатические узлы справа и слева в паратрахеальной области размерами от 4 до 12 мм. В рамках подготовки к радиойодтерапии левотироксин натрия отменен. Через месяц уровень ТТГ повысился до 99,1 мМЕ/л, содержание тиреоглобулина составило 6,43 нг/мл, антител к тиреоглобулину – 94,33 МЕ/мл.

01.04.2022 госпитализирован в ФГБОУ «НМИЦ эндокринологии» для проведения радиойодтерапии, принимая во внимание, что пациент относится к группе повышенного рака прогрессирования / рецидива рака ЩЖ. С лечебной целью *per os* введено 3620 МБк 1-131 натрия йодида. Осложнений и аллергических реакций не было. На посттерапевтических сцинтиграммах в проекции средней и нижней третей шеи найдены два очага гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) различной интенсивности. Включение в очаги составляет 1,6 % от счета над всем телом. Патологических включений РФП в другие органы не обнаружены.

04.04.2022 проведена дозиметрия, показатели внешнего излучения соответствуют НРБ 99/2009. Мощность дозы излучения от тела на расстоянии 1 м 19,9 мкЗв/ч. От пациента имеется остаточный фон ионизирующего излучения (допустимый нормами радиационной безопасности), который может сохраниться до 10–12 дней (разъяснены правила поведения, выданы рекомендации по радиационной безопасности).

В январе 2023 г. обследован. По результатам УЗИ и МРТ признаков рецидива заболевания не найдено. Получает терапию левотироксином натрия в дозе 150 мкг/сут.

ВЫВОДЫ

Папиллярный рак щитовидной железы был диагностирован у сестры и брата в молодом возрасте. Заболевание характеризовалось небольшими размерами узлов в щитовидной железе, многоочаговым поражением и наличием метастазов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э., Солдатова Т.В., Трошина Е.А. Узловой зоб: Методическое пособие. *Consilium Medicum* 2019; 21 (12). DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190681
2. Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б., Абдулхабилова Ф.М., Абросимов А.Ю., Дегтярев М.В., Зубкова Н.А. Узловой токсический зоб у детей: особенности клинической картины, морфологические варианты. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (2): 102–110. DOI: 10.14341/probl12738
3. Клинические рекомендации Рак щитовидной железы, available at: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr74.pdf

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Семейный клинический случай рака щитовидной железы в Республике Дагестан / Б.Т. Маликова, А.Т. Тучалова, Э.М. Солтаханов, И.Б. Кострова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 142–146. DOI: 10.17816/pmj405142-146

Please cite this article in English as: Malikova B.T., Tuchalova A.T., Soltakhanov E.M., Kostrova I.B. Family clinical case of thyroid cancer in the Republic of Dagestan. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 142-146. DOI: 10.17816/pmj405142-146

REFERENCES

1. Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э., Солдатова Т.В., Трошина Е.А. Узловой зоб: Методическое пособие. *Consilium Medicum* 2019; 21 (12). DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190681 (in Russian).
2. Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б., Абдулхабилова Ф.М., Абросимов А.Ю., Дегтярев М.В., Зубкова Н.А. Узловой токсический зоб у детей: особенности клинической картины, морфологические варианты. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (2): 102–110. DOI: 10.14341/probl12738 (in Russian).
3. Клинические рекомендации Рак щитовидной железы, available at: https://edu.endocrincentr.ru/sites/default/files/recommendation_pdf/kr74.pdf (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 22.09.2023

Принята к публикации: 01.10.2023

Научная статья

УДК 616.45-006-079.4

DOI: 10.17816/pmj405147-157

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА. СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ПРИМЕРЕ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Д.П. Яшина^{1,2*}, З.А. Афанасьева^{1,2}, Ф.М. Мазитова², А.Г. Сабиров², А.Е. Жаворонков^{1,2}

¹ Казанская государственная медицинская академия,

² Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала,
г. Казань, Российская Федерация

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL “MASKS” OF ADRENOCORTICAL CANCER. DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS BY THE EXAMPLE OF OWN CLINICAL OBSERVATIONS

D.P. Yashina^{1,2*}, Z.A. Afanasyeva^{1,2}, F.M. Mazitova², A.G. Sabirov², A.E. Zhavoronkov^{1,2}

¹ Kazan State Medical Academy,

² Professor M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russian Federation

Трудности дифференциальной диагностики адренокортикального рака обусловлены его гетерогенным клинико-биологическим поведением, в основе которого лежит сложный гистогенез и молекулярно-генетический ландшафт адренокортикальных клеток. В связи с чем в диагностике и лечении

© Яшина Д.П., Афанасьева З.А., Мазитова Ф. М., Сабиров А.Г., Жаворонков А.Е., 2023

тел. +7 927 153 87 73

e-mail: darya.nikulina.94@list.ru

[Яшина Д.П. (*контактное лицо) – аспирант кафедры онкологии, радиологии паллиативной медицины, ORCID: 0000-0003-2746-8837; Афанасьева З.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заведующая центром диагностики и лечения больных опухолями щитовидной железы и других эндокринных органов, ORCID: 0000-0002-6187-2983; Мазитова Ф.М. – врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения; Сабиров А.Г. – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, заведующий патолого-анатомическим отделением; Жаворонков А.Е. – врач-рентгенолог, заведующий отделением ПЭТ, ассистент кафедры онкологии, радиологии паллиативной медицины].

© Yashina D.P., Afanasyeva Z.A., Mazitova F.M., Sabirov A.G., Zhavoronkov A.E., 2023

tel. +7 927 153 87 73

e-mail.ru: darya.nikulina.94@list.ru

[Yashina D.P. (*contact person) – postgraduate student, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, ORCID: 0000-0003-2746-8837; Afanasyeva Z.A. – MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Head of the Center for Diagnostics and Treatment of Patients with Thyroid and Other Endocrine Organs Tumors, ORCID: 0000-0002-6187-2983; Mazitova F.M. – pathologist of the Pathologicoanatomic Department; Sabirov A.G. – Candidate of Medical Sciences, pathologist, Head of the Pathologicoanatomic Department; Zhavoronkov A.E. – radiologist, Head of the PET Department, Assistant of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine].

адrenокортикального рака важен мультидисциплинарный подход в центрах с опытом хирургии надпочечников и патоморфологических исследований. Приведенные собственные клинические наблюдения пациентов с диагнозом адrenокортикального рака, диагностированным при многократном пересмотре гистологических препаратов и повторной иммуногистохимии, в том числе рецидивной опухоли, иллюстрируют сложности дифференциальной диагностики и показывают необходимость дальнейшего изучения субклеточных механизмов адrenокортикального онкогенеза, лежащих в основе его клиники, морфологии и экспрессии ценных специфических маркеров.

Ключевые слова. Адrenокортикальный рак, дифференциальная диагностика, патоморфология.

Difficulties in the differential diagnostics of adrenocortical cancer (ACC) are due to its heterogeneous clinical and biological behavior, which is based on a complex histogenesis and molecular genetic landscape of adrenocortical cells. In this connection, the "postulate" in the diagnosis and treatment of ACC should be a multidisciplinary approach in centers with experience in adrenal surgery and pathomorphology. The presented own clinical observations of patients with ACC diagnosed during a multiple revision of histological slides and repeated immunohistochemistry including recurrent tumor, illustrates the complexity of differential diagnosis and shows the need for further study of the subcellular mechanisms of adrenocortical oncogenesis underlying its clinical picture, morphology, and expression of valuable specific markers.

Keywords. Adrenocortical cancer, differential diagnosis, pathomorphology.

ВВЕДЕНИЕ

Адrenокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная эндокринная опухоль с агрессивным биологическим поведением, морфологическим субстратом которой служат адrenокортикальные клетки коры надпочечника. Заболевание ввиду своей редкости входит в группу орфанных, что затрудняет его эпидемиологическую оценку. Регистр пациентов с адrenокортикальной карциномой в мире и Российской Федерации отсутствует. По данным базы Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) АКР встречается в 0,5–2 случаях на 1 млн населения в год. Опухоль имеет бимодальный характер возрастного распределения с двумя пиками: у детей в возрасте 3–5 лет и у взрослых на пятой декаде жизни. Гендерное распределение идет с преобладанием в сторону женщин в сравнении с мужчинами, их соотношение составляет 2,0: 1,0–1,5. Прогноз при АКР весьма неблагоприятный, общая пятилетняя выживаемость варьируется в зависимости от стадии (от 15 до 60 %), с наихудшим показателем при метастатическом варианте (IV стадия) [1–3].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика АКР сложна и должна осуществляться мультидисциплинарной бригадой врачей в учреждении с опытом хирургии надпочечников, а также морфологических и иммуногистохимических исследований. Необходимо учитывать изначальное сложный гистогенез адrenокортикальных клеток и строгое морфофункциональное строение коры надпочечников, а также многокаскадный зоноспецифичный стероидогенез [5]. В связи с чем клинические и биохимические проявления адrenокортикальных карцином могут варьироваться. К первой группе клинических проявлений можно отнести специфическую клиническую симптоматику, обусловленную избыточной секрецией адrenокортикальных гормонов (глюкокортикоидов, минералкортикоидов, половых стероидов). Как правило, пациенты с характерной эндокринной симптоматикой обращаются к врачам-эндокринологам или терапевтам, и далее в процессе обследования направляются в специализированные учреждения к онкологам-эндокри-

нологах, имеющим опыт диагностики и лечения опухолей надпочечников. Во вторую группу клинических проявлений входят неспецифические клинические симптомы, обусловленные системным и локальным опухолевым влиянием на организм и соседние анатомические структуры (общая слабость, кахексия, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, а иногда и фебрильных значений, болевой синдром). Диагностика такой клинической формы наиболее трудна, что приводит к поздней диагностике и несвоевременному лечению. Биохимическое исследование адренокортикальных гормонов и катехоламинов необходимо для оценки гормональных нарушений. Диагностическая ценность определена возможностью нивелировать гемодинамические и метаболические изменения, препятствуя нежелательным интраоперационным и послеоперационным осложнениям в виде надпочечниковой недостаточности. Обязательным является биохимическая оценка катехоламинов и их метаболитов, даже при отсутствии очевидной клинической картины феохромоцитомы. В последние годы в основном проводят исследования не конечных продуктов стероидогенеза, а их прометаболитов. Это направление называется метаболомикой. Диагностическая и прогностическая ценность метаболомики заключена в выявлении промежуточных продуктов стероидного синтеза, соответствующей морфологической зрелости адренокортикальной клетки. В принципе это логично, учитывая, что синтез стероидных гормонов – сложный процесс, включающий каскад реакций превращения молекулы холестерина в конечные продукты (кортизол, альдостерон и андрогены). Таким образом, при снижении морфологической зрелости адренокортикальной клетки в классическом биохимическом исследовании значения гормонов могут оставаться в норме, в то время как при исследовании про-

метаболитов можно выявить их изменения, что предполагает снижение зрелости клетки и определяет диагностическую ценность [5].

Патоморфологическое исследование АКР включает гистологическую и иммуногистохимическую оценки. На текущий момент выделяют несколько морфологических вариантов адренокортикального рака, имеющих свои особенности клеточной архитектоники и биологического поведения. Гистологический вариант адренокортикальной карциномы определяет его биологическое поведение (клиническую картину, степень злокачественного потенциала, агрессивность и прогноз). Согласно 4-му изданию патологической классификации ВОЗ от 2017 г. выделяют четыре гистологических варианта адренокортикальной карциномы: «типичный/обычный», онкоцитарный, миксоидный, саркоматоидный. Это значительно отличается от предыдущего варианта, где онкоцитарный, миксоидный, саркоматоидный варианты описывались как единичные случаи. Выделение их в самостоятельные варианты имеет определённую ценность, так как для каждого гистологического варианта характерны свои клиничко-биологические особенности, влияющие на прогноз [6; 7]. Кроме того, их диагностика и определение прогностического потенциала принятыми многопараметрическими шкалами представляют трудности. Общепринятой шкалой оценки злокачественного потенциала клеток адренокортикальной карциномы является шкала Weiss. Однако учитывая гистоспецифичность некоторых адренокортикальных карцином с целью недопущения ошибок гистологического заключения, для них введены дополнительные шкалы оценки злокачественного потенциала. К примеру, применение системы Weiss для онкоцитарных вариантов АКР может неточно оценить злокачественность потенциала. Термин онкоцитомы применим

для опухолей, клетки которых имеют эозинофильную зернистую цитоплазму за счет большого наличия митохондрий, придающих им зернистость. В связи с чем для онкоцитом В. Lin, M. Bisceglia под руководством L. Wiess модифицировали первоначальные критерии для типичных/обычных АКР [6; 7].

К иммуногистохимическим маркерам, тканеспецифично экспрессируемым в АКР, относят мелан А, ингибин альфа, SF-1 и калретинин. Уровень иммунореактивного окрашивания на данные маркеры также может варьироваться в зависимости от гистологического варианта. Дополнительными маркерами для дифференциальной диагностики могут быть синаптофизин, цитокератины, хромогранин А, S100 и виментин. Интерпретация экспрессии маркеров в редких гистологических вариантах АКР сложно оценить, так как их иммунологический профиль мало изучен и проводится не всегда в полном объеме [6; 7].

Таким образом, несмотря на имеющиеся достижения в изучении молекулярно-генетических паттернов в опухолевых адренокортикальных клетках, формирующих морфологическую картину АКР, и улучшение понимания его клинико-биологического поведения, дифференциальная диагностика остается сложной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлены четыре клинических наблюдения пациентов с АКР, которым первично по результатам компьютерной томографии (КТ) и гормонального обследования диагностированы аденомы надпочечников и проведено хирургическое лечение в объеме адреналэктомии. В последующем окончательный диагноз установлен после пересмотра гистологического материала и повторной ИГХ.

Собственные клинические наблюдения являются частью материала диссертационного исследования, целью которого было опре-

деление прогностических факторов адренокортикальной карциномы для построения модели индивидуального прогноза. База исследования – ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала».

Клинический случай № 1

Пациентка К., 1958 года рождения (61 год), была направлена в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» на консультацию к онкологу-эндокринологу в декабре 2019 г. с впервые выявленными по КТ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства с контрастированием двусторонних образований надпочечников. Считает себя больной в течении последних двух лет, когда впервые стала отмечать повышение артериального давления (АД) до 190/100 мм рт. ст., выраженную слабость. Наблюдалась у терапевта по месту жительства с диагнозом артериальной гипертензии 2-й степени, 2-й стадии, риск 2, хроническая сердечная недостаточность – 1. Консервативная антигипертензивная терапия не давала стойкого терапевтического эффекта. Улучшение общего состояния и снижение АД до 140/100 мм рт. ст. появилось после постоянного приема спиронолактона в дозе 50 мг. С целью дифференциальной диагностики первичной и эндокринной артериальной гипертензии было проведено лабораторное исследование в сыворотке крови уровня калия и натрия, альдостерона, кортизола, ДГЭА, КТ с контрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства. По результатам обследования выявлена гипокалиемия (калий 2,37 ммоль/л при норме 3,5–5,1 ммоль/л). Уровень адренокортикальных гормонов оставался в пределах референсных значений. При КТ ОБП и забрюшинного пространства в проекции правого надпочечника обнаружено образование размером 22×22 мм, в проекции лево-

го надпочечника – 4,7×6,4 мм. Определение наливной плотности опухолей не было проведено. При первичном осмотре онколога-эндокринолога был установлен диагноз «инциденталом надпочечников» и рекомендовано диспансерное наблюдение. В июне 2020 г. при повторном обращении к онкологу-эндокринологу вышеперечисленные жалобы сохранялись, на фоне приема 50 мг спиронолактона уровень калия достиг референсных значений (4,9 ммоль/л). Уровень альдостерона и ренина в сыворотке крови находился в пределах нормы, а значение альдостерон/ренинового соотношения (АРС) составило 17,0, что превышало допустимый уровень, но не достигало значений, характерных для первичного гиперальдостеронизма. Содержание метанефрина и норметанефрина в суточной моче было в пределах референсных значений. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечен рост образования правого надпочечника до 25×24×24 мм, при контрастировании – умеренное накопление контрастного вещества. Больная была направлена на оперативное лечение с диагнозом альдостерома правого надпочечника. Оперативное вмешательство выполнено в объеме лапаротомической правосторонней адреналэктомии. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечалась стабилизация АД (128/75 мм рт. ст.) и уровень калия в сыворотке крови достиг нормальных значений. По данным морфологического исследования удаленного образования надпочечника диагностирована параганглиома, Ki67 – 10 %. Диагноз при выписке из стационара: параганглиома правого надпочечника, T_p1N0M0, I стадия, III клиническая группа. С учетом полного расхождения клинического и морфологического диагнозов препараты и блоки были направлены на консультацию в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При осмотре через три

месяца после адреналэктомии справа отмечались клинические признаки гипокортицизма, которые проявлялись выраженной слабостью, сильной головной болью по утрам, постоянной болью в поясничной области. С целью коррекции был назначен преднизолон в дозе 2,5 мг в день. Заключение по результатам пересмотра препаратов и блоков с дополнительным определением маркеров ИГХ – адренокортикальная карцинома, WIESS – 3 балла, Low grade (рис. 1). Диагноз был изменен на адренокортикальный рак правого надпочечника, T₁N₀M₀, I стадия, III клиническая группа. При последующем плановом диспансерном осмотре выяснилось, что больная перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19, жаловалась на постоянную головную боль в затылочной области, в анализах обнаружена тромбоцитопения, а показатели коагулограммы были в пределах допустимых значений на фоне приема антикоагулянтов. Пациентка принимает постоянно преднизолон в дозе 2,5 мг в целях коррекции послеоперационного гипокортицизма и постковидных осложнений. Показатели уровней адренокортикальных и

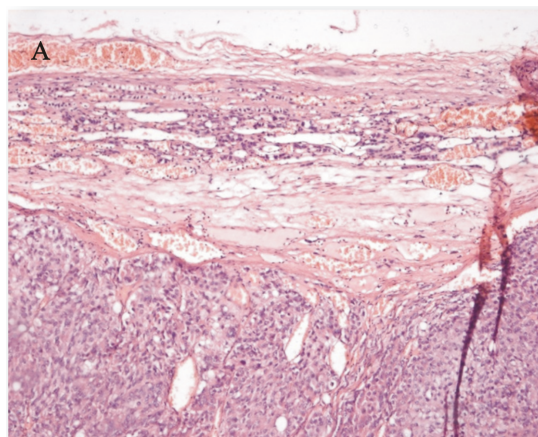


Рис. 1. Клиническое наблюдение № 1. Пациентка К. – адренокортикальный рак, при микроскопии визуализируется капсульная инвазия (окрашивание гематоксилином и эозином, X100)

адренотропных гормонов были в пределах допустимых значений. При МРТ головного мозга очаговых образований не найдено. Больной рекомендовано последующее диспансерное наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент К., 1955 года рождения (63 года), находился на лечении в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» с диагнозом адренотропного рака левого надпочечника Tr3NxM0, 3-я стадия, 2-я клиническая группа, прогрессирование в виде рецидива в ложе удаленной опухоли, метастазы в парааортальные лимфатические узлы и восьмой сегмент правой доли печени. По решению консилиума находится на этапе химиотерапевтического лечения по схеме EDP-M. Из анамнеза известно, что в декабре 2018 г. оперирован по поводу инцидентомы левого надпочечника в общей хирургической сети. Гистологическое исследование № 4247 – параганглиома. После пересмотра гистологических стекол в Набережночелнинском филиале РКОД диагноз изменен на смешанную феохромоцитому. При повторном пересмотре гистологических препаратов в патоморфологическом отделении РКОД № 6344/2019 обнаружено, что опухолевые клетки равномерно позитивны на калретинин, мелан А (с фоном), негативны на S100 ингибин, хромогранин. Индекс Ki67 = 3–4 %. Заключение: гистотип и иммунофенотип аденомы надпочечника. Рекомендовано согласовать с клиникой.

В январе 2023 г. в связи с выраженным дискомфортом и болевым синдромом (ВАШ 2–3 балла) в левой половине живота был направлен на КТ ОБП и органов брюшного пространства. Данные исследования от 31.01.2023: в 8-м сегменте правой доли печени визуализируется очаг размером 31×26 мм, пониженной

неоднородной плотности с диффузным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу и быстрым вымыванием в венозную и позднюю фазы. Нативная плотность 28 HU в артериальную фазу повышалась до 50 HU. В забрюшинной клетчатке, поддиафрагмальном пространстве слева, в проекции левого надпочечника визуализировалось крупное объемное образование 105×62×66 мм с неоднородной мягкотканой структурой, нативной плотностью 32–36 HU. В артериальную фазу имелись участки повышенного накопления до 65–68 HU. Определялась инвазия левой диафрагмальной ножки и в околопозвоночное пространство слева на участке до 26 мм. По нижнему контуру визуализировались вторично измененные лимфатические узлы диаметром 17–30 мм. Обнаружена инфильтрация перивазальной клетчатки левой почечной сосудистой ножки, инфильтрация вокруг чревного ствола, признаки вовлечения хвоста поджелудочной железы в опухолевый процесс. Левый купол диафрагмы асимметрично утолщен до 7–12 мм, контуры его нечеткие. Заключение: КТ-признаки (с учетом анамнестических данных) рецидивного объемного образования в зоне оперативного вмешательства по поводу феохромоцитомы. Распространенный инвазивный рост, метастазы в парааортальные л/у слева, в 8-й сегмент правой доли печени. Произведена чрескожная пункционная биопсия печени. При морфологическом исследовании препарата (№ 4976/1) высказано предположение о наличии гепатоцеллюлярного рака. Материала для проведения ИГХ недостаточно. Мелан А, синаптофизин – позитивная реакция, HER-PAR-1, ЦКР 7, ингибин – негативная. Заключение: метастаз рака коры надпочечников (рис. 2).

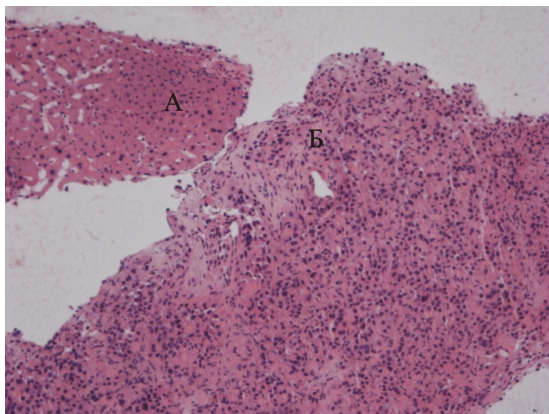


Рис. 2. Клиническое наблюдение № 2.
Пациент К.: фрагмент ткани печени.
Адренокортикальный рак: А – неизмененные
гепатоциты; Б – участки измененных клеток,
прослеживается диффузная архитектура
и ядерный полиморфизм (окрашивание
гематоксилином и эозином, X100)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

У пациентки К., 1976 года рождения (40 лет), при прохождении диспансеризации в октябре 2016 г. выявлено образование левого надпочечника. Направлена для последующей диагностики и лечения в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». После обследования было проведено хирургическое лечение 16.10.2016 в объеме лапаротомической комбинированной левосторонней адреналэктомии с резекцией диафрагмы. При срочном гистологическом исследовании диагностирована нейроэндокринная опухоль. Макроскопически опухоль была размерами 8×7 см, в капсуле, на разрезе видны гладкостенные полости с темно-вишневыми сгустками, прилежащая ткань была ярко-желтого цвета. По результатам планового гистологического исследования (№ 479928910) диагностирована светлоклеточная аденома левого надпочечника (рис. 3). Выписана под наблюдение онколога и эндокринолога по месту жительства.

Через 5 лет, 14.12.2021, после адреналэктомии в левом легком обнаружены массивные

фокусы до 50 мм и лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов. При фибробронхоскопии от 22.12.2021 диагностирован центральный рак левого легкого со сдавлением левого главного бронха, трахеи (зоны бифуркации). Отмечена повышенная кровоточивость опухоли при выполнении биопсии. По данным гистологического исследования (№ 1090758056) биоптата от 29.12.2021 обнаружены фрагменты стенки бронха с участками мелкокруглоклеточной инфильтрации из атипичных клеток. Высказано предположение о наличии нейроэндокринной опухоли. ИГХ-исследование показало, что CD56 – позитивно равномерно, ЦКР № 7 – негативно, Ki67 = 15–16 %. В заключении морфологов отмечено, что материала недостаточно. Диагноз: нейроэндокринная опухоль, G2 (атипичный карциноид). Решением консилиума был установлен диагноз: центральный рак левого легкого cT4N3M0 3c стадия, 2-я клиническая группа, и назначено химиотерапевтическое лечение. Биохимическое исследование крови на хромогранин А = 112,35 (при норме – 100 мкг/л), нейронспецифическая енолаза (NSE) = 4,5 нг/мл (при норме 0–16,3 нг/мл). С января по сентябрь 2022 г. было проведено четыре курса 1-й линии химиотерапии (этопозид + карбоплатин), два курса 2-й линии химиотерапии (гемцитабин + оксалиплатин), два курса 3-й линии химиотерапии (капецитабин + темозоломид + ланреотид). Динамическая оценка онкомаркеров: максимальные значения хромогранина А = 190,28 (при норме 0–100 мкг/л), показатели NSE в пределах референсных значений. За период проведения лечения отмечены клинические проявления синдрома Кушинга и гирсутизма. Выбор схем линий химиотерапии связан с прогрессией заболевания по данным КТ ОГК с внутривенным контрастированием в виде появления новых метастатических очагов в легких и внутригрудных лимфатических узлах. В связи с отрицательной динамикой и появлением

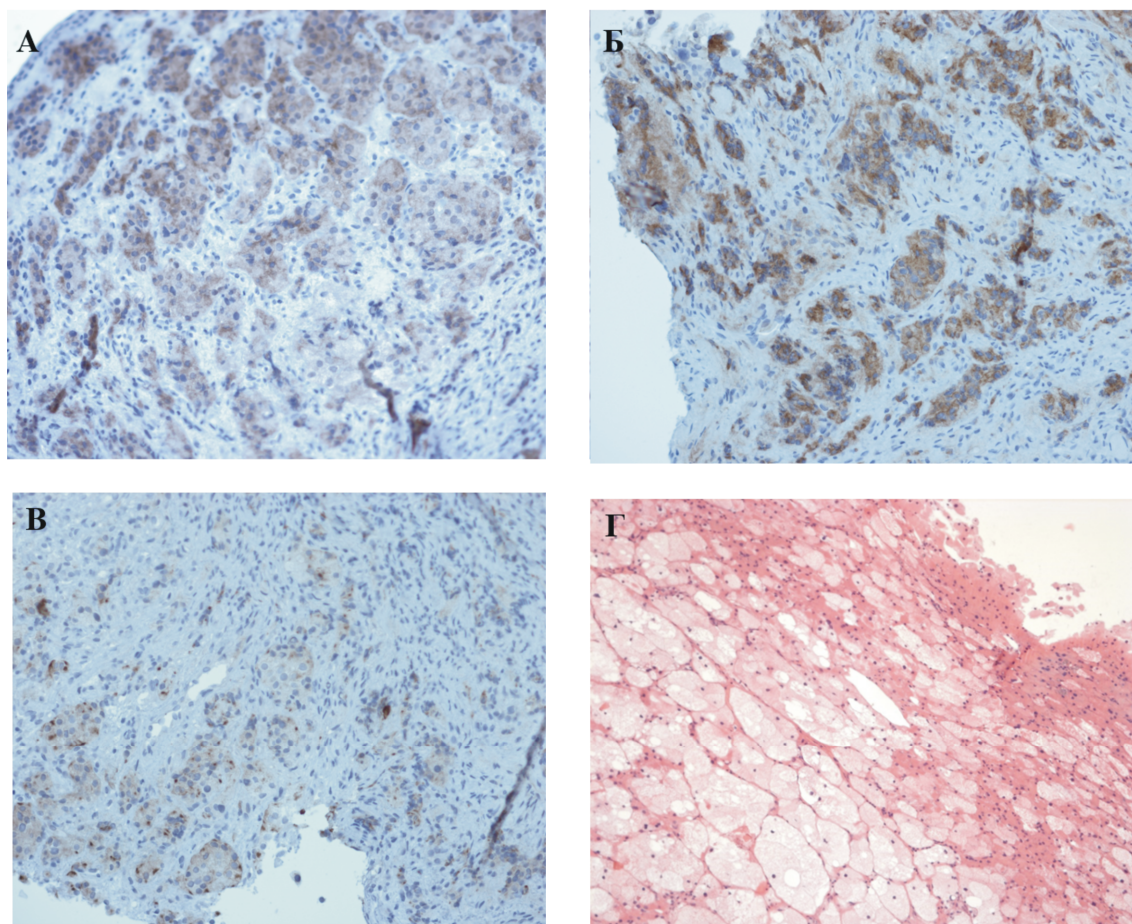


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 3. Пациентка К.: иммуногистохимия метастаза адренокортикального рака в легкие; А – иммунореактивное окрашивание на Мелан А; Б – иммунореактивное окрашивание на синаптофизин; В – очаговая иммунореактивность на СК рап; Г – светлоклеточная аденома (2016 г.). Увеличение: А, Б, В – X 100; Г – X 200

клинических симптомов, характерных для синдрома Иценко – Кушинга и гиперандрогении (повышение массы тела с формированием «жирового фартука», одутловатость лица, отеки нижних конечностей, рост волос на лице по типу бороды и усов, повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст., появлений стрий на коже живота, верхней трети плеч) консультирована врачом-онкоэндокринологом, д-р мед. наук, профессором З.А. Афанасьевой. Уровень АКТГ от октября 2022 г. составил 1 пг/мл (при норме 7,2–63,3 пг/мл). При пересмотре гистологи-

ческих препаратов и повторном ИГХ-исследовании (№ 38150/1 от 18.10.2022) обнаружена экспрессия Мелана А, синаптофизина, очагово СК рап опухолевыми клетками. Заключение: метастазы адренокортикального рака (рис. 3).

Учитывая анамнестические данные, клиническую картину и данные повторного ИГХ-исследования установлен диагноз адренокортикального рака левого надпочечника T2N0M0, 2-я стадия (2016). Прогрессирование в виде метастазов в легкие и внутригрудные лимфатические узлы (2021), 2-я кли-

ническая группа. Решением консилиума рекомендовано проведение химиотерапевтического лечения в режиме монотерапии митотаном. С октября 2022 г. по март 2023 г. проведено 5 курсов с мониторингом уровня препарата в крови и коррекцией надпочечниковой недостаточности. На текущий момент митотан отменен в связи с развитием тяжелой надпочечниковой недостаточности, не поддающейся коррекции заместительной терапии гидрокортизоном.

Клинический случай № 4

Пациент С., 1956 года рождения (62 года), при обследовании у уролога по поводу болевого синдрома в левой поясничной области и острого простатита по данным УЗИ ОБП и забрюшинного пространства выявлено образование левого надпочечника. При МРТ ОБП и забрюшинного пространства выявлено два образования левого надпочечника размерами 8,6×6,8×8,0 см и 1,4×1,4 см с рентгенологическими признаками аденом. При исследовании гормонального статуса признаков избыточной продукции стероидных гормонов не обнаружено. Проведено хирургическое лечение 07.11.2018 в объеме: видеолапароскопия, мини-лапаротомия, адреналэктомия слева. Макроскопически опухоль 10×10×8 см в капсуле, на разрезе серо-коричневая, мягкая, однородная. При гистологическом исследовании (№ 37976/2018 от 07.11.2018) установлено, что новообразование состоит из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечника. Опухолевые клетки крупного размера, полигональной формы, характеризуются ядерным плеоморфизмом. ИГХ показала, что опухолевые клетки экспрессируют виментин и хромогранин А, S100 и CK рап негативны. Шкала оценки злокачественности феохромоцитомы по системе PASS составила 7 баллов. Заключение: морфологическое строение

опухоли соответствует феохромоцитоме с высоким потенциалом рецидивирования и метастазирования (рис. 4). Было рекомендовано динамическое наблюдение и мониторинг уровня продуктов распада катехоламинов.

В декабре 2022 г. пациент обследован в связи с болевым синдромом в животе (ВАШ 4–5 баллов). При КТ ОБП и органов забрюшинного пространства выявлены признаки рецидива в ложе левого надпочечника, опухоль сигмовидной кишки (или метастаз) с прорастанием в петли тонкого кишечника, единичный метастаз в лимфатический узел брыжейки сигмовидной кишки. Пациент был оперирован. Протокол операции (26.01.2023): лапаротомия, удаление забрюшинной опухоли брюшной полости, левосторонняя гемиколэктомия с колостомией. При ревизии брюшной полости обнаружены множественные, разнокалиберные метастазы в брыжейку тонкой и толстой кишок, большой сальник. Макроскопически забрюшинное образование имело размеры 22×17×7 см, на разрезе ткань опухоли была мягкой, серо-розового цвета, слабо дольчатая, с массивными кровоизлияниями и некрозами. Во фрагменте большого сальника – метастатические узлы до 1 см в диаметре, в сигмовидной кишке – до 4 см. При гистологическом исследовании забрюшинная опухоль представлена полями крупных эозинофильных клеток с анапластическими ядрами, большим количеством патологических митозов, массивными некрозами. С учетом анамнестических данных диагностирован рецидив опухоли надпочечника. В брыжейке кишки и в сальнике метастазы аналогичной структуры. При ИГХ опухолевые клетки позитивны на калретинин, Мелан А, ингибин и C56, синаптофизин, негативны на хромогранин А и S100, GATA 3. Заключение: иммунофенотип онкоцитарного варианта адренокортикальной карциномы (рис. 5).

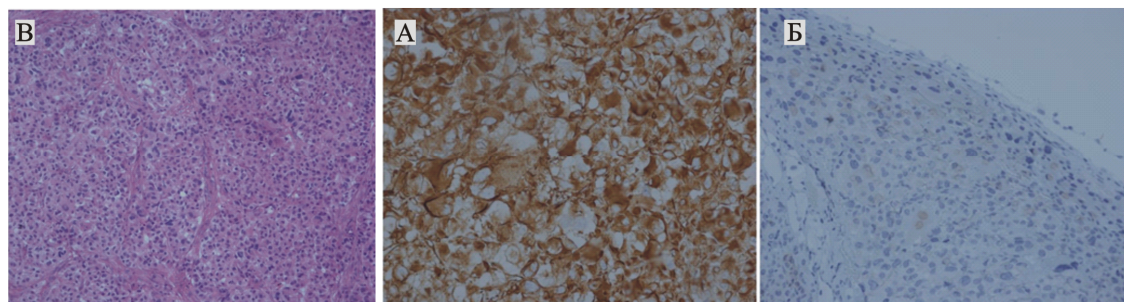


Рис. 4. Клиническое наблюдение № 4. Пациент С.: иммуногистохимия и гистокартина (2018 г.)
Иммуногистохимическое окрашивание на виментин (А) и хромогранин А (Б). Гистокартина (В).
Увеличение: А – X 200; Б, В – X 100

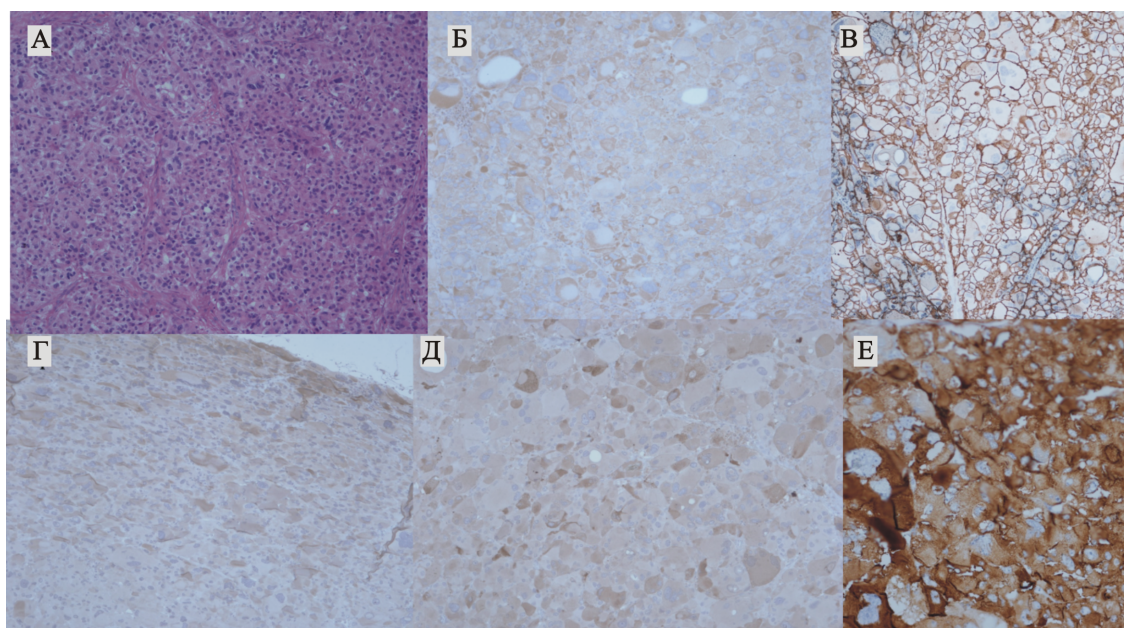


Рис. 5. Клиническое наблюдение № 4. Пациент С.: рецидив опухоли. Микроскопия:
А (увеличение x20) – клетки с эозинофильной цитоплазмой с анапластическими ядрами, большим количеством патологических митозов, массивными некрозами. Иммуногистохимия:
Б – GATA 3 – негатив; В – ингибин – позитив; Г – калретинин – позитив, хромогранин А – негатив;
Д – мелан А – позитив, S100 – негатив; Е – синаптофизин – позитив. Увеличение: А – 100 X;
Б, Г, Д – X 200; В, Е – X 400

ВЫВОДЫ

Клинические наблюдения демонстрируют сложности в диагностике адренокортикального рака. Для улучшения критериев диагностики адренокортикальных опухолей и их дифференцирования необходимо дальнейшее изучение его субклеточных механизмов онкогенеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chandrasekar T., Goldberg H., Klaassen Z. *et al.* The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epidemiology of a rare clinical entity. *Cancer*. 2019; 125: 1050–1059.
2. Sharma E., Dabal S., Sharma P., Bhandari A., Gupta V. *et al.* The Characteristics and

Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United States Population Based Study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10: 636–640.

3. Lloyd R.W., Osamura R., Rosay J. et al. WHO Tumor Classification Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumors. Fifth edition. Lyon: MAIR 2022.

4. Tkachuk A.V., Beltsevich D.G., Porubayeva E.E., Urusova L.S. Morphological predictors of the efficacy of mitotane therapy in adrenocortical cancer. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2023; 68 (6): 76–88.

5. Pitsava G., Maria A.G., Faucz F.R. Disorders of the adrenal cortex: Genetic and molecular aspects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 29 (13): 931389.

6. Lam A.K. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicines*. 2021; 9 (2): 175.

7. Селиванова Л.С., Абдулхабилова Ф.М. и др. Онкоцитарная адренокортикальная опухоль надпочечника. *Архив патологии* 2015; 1: 55–59.

States Population Based Study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10: 636–640.

3. Lloyd R.W., Osamura R., Rosay J. et al. WHO Tumor Classification Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumors. Fifth edition. Lyon: MAIR 2022.

4. Tkachuk A.V., Beltsevich D.G., Porubayeva E.E., Urusova L.S. Morphological predictors of the efficacy of mitotane therapy in adrenocortical cancer. *Probl Endokrinol (Mosk)* 2023; 68 (6): 76–88.

5. Pitsava G., Maria A.G., Faucz F.R. Disorders of the adrenal cortex: Genetic and molecular aspects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 29 (13): 931389.

6. Lam A.K. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicines*. 2021; 9 (2): 175.

7. Selivanova L.S., Abdulhabirova F.M. etc. Oncocytic adrenocortical adrenal tumor. *Pathology Archive* 2015; 1: 55–59 (in Russian).

REFERENCES

1. Chandrasekar T., Goldberg H., Klaassen Z. et al. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epidemiology of a rare clinical entity. *Cancer*. 2019; 125: 1050–1059.

2. Sharma E., Dabal S., Sharma P., Bhandari A., Gupta V. et al. The Characteristics and Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 06.07.2023

Одобрена: 08.07.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинико-патоморфологические «маски» адренокортикального рака. сложности дифференциальной диагностики на примере собственных клинических наблюдений / Д.П. Яшина, З.А. Афанасьева, Ф.М. Мазитова, А.Г. Сабиров, А.Е. Жаворонков // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 147–157. DOI: 10.17816/pmj405147-157

Please cite this article in English as: Yashina D.P., Afanasyeva Z.A., Mazitova F.M., Sabirov A.G., Zhavoronkov A.E. Clinical and pathomorphological “masks” of adrenocortical cancer. Difficulties of differential diagnosis by the example of own clinical observations. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 147–157. DOI: 10.17816/pmj405147-157

Научная статья

УДК 616.727.3-053.2-089.28/.29

DOI: 10.17816/pmj405158-166

СОЗДАНИЕ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ С ПЛЕЧЕЛУЧЕВЫМ СИНОСТОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.Ю. Гранкин, С.И. Голяна, Н.В. Авдейчик, А.В. Сафонов, А.И. Аракелян*

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

CREATION OF ELBOW JOINT IN CHILDREN WITH HUMERORADIAL SYNOSTOSIS. A CLINICAL CASE

D.Yu. Grankin, S.I. Golyana, N.V. Avdeichik, A.V. Safonov, A.I. Arakelyan*

H. Turner National Medical Research Center for Children's Trauma Surgery and Orthopedics, Saint-Petersburg, Russian Federation

Плечелучевой синостоз является тяжелой, редкой аномалией развития всей верхней конечности, приводящей к развитию инвалидности. Данная аномалия развития может быть отдельной нозологической единицей или входить в состав генетического синдрома. Хирургическое лечение – многоэтапное и направлено на коррекцию всех компонентов деформации. Наиболее сложным этапом лечения является создание локтевого сустава. В доступной литературе имеются единичные исследования, посвященные данной проблеме.

Представлены результаты хирургического лечения двух детей с плечелучевым синостозом, которым производилось создание локтевого сустава при помощи двух методик. Пациенту А. выполнена микрохирургическая пересадка блока 2–3-го плюснефаланговых суставов стопы в зону отсутствовавшего

© Гранкин Д.Ю., Голяна С.И., Авдейчик Н.В., Сафонов А.В., Аракелян А.И., 2023

тел. +7 812 507 54 54

e-mail: grankin.md@gmail.com

[Гранкин Д.Ю. (*контактное лицо) – научный сотрудник отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-9225>; Голяна С.И. – кандидат медицинских наук, руководитель отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1319-8979>; Авдейчик Н.В. – травматолог-ортопед отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-4676>; Сафонов А.В. – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1923-7289>; Аракелян А.И. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения последствий травм и ревматоидного артрита].

© Grankin D.Yu., Golyana S.I., Avdeichik N.V., Safonov A.V., Arakelyan A.I., 2023

tel. +7 812 507 54 54

e-mail: grankin.md@gmail.com

[Grankin D.Yu. (*contact person) – researcher, Department of Reconstructive Microsurgery and Hand Surgery, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-9225>; Golyana S.I. – Candidate of Medical Sciences, Scientific Supervisor, Department of Reconstructive Microsurgery and Hand Surgery, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1319-8979>; Avdeichik N.V. – orthopedic surgeon, Department of Reconstructive Microsurgery and Hand Surgery, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-4676>; Safonov A.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Reconstructive Microsurgery and Hand Surgery, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1923-7289>; Arakelyan A.I. – Candidate of Medical Sciences, researcher, Department of Consequences of Injuries and Rheumatoid Arthritis].

с рождения локтевого сустава. Пациенту Б. произведено тотальное эндопротезирование локтевого сустава индивидуальным имплантом. Неудовлетворительный результат лечения пациента А. связан с невозможностью ранней разработки движений в локтевом суставе ввиду наличия осевых спиц. Функционально-стабильное положение эндопротеза у пациента Б. позволило провести курс ранней разработки движений и получить хороший отдаленный результат.

Ввиду небольшого количества пациентов невозможно достоверно судить о преимуществе одной из представленных методик. Улучшение результатов лечения детей с плечелучевым синостозом требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова. Врожденные аномалии развития конечностей, плечелучевой синостоз, микрохирургия, эндопротезирование локтевого сустава, дети.

Humeroradial synostosis is a severe rare anomaly of the upper limb, leading to the development of disability. This congenital anomaly may be a separate nosological unit, or a part of a genetic syndrome. Multi-stage surgical treatment is correct for all components of the deformity. The most difficult stage of treatment is the creation of an elbow joint. There are few studies on this problem in the literature. The article presents the results of surgical treatment of two children with humeroradial synostosis, who had the elbow joint created using two techniques. Patient A. underwent microsurgical transplantation of 2–3 metatarsophalangeal joints into the area of the elbow joint that had been absent since birth. Patient B. underwent total arthroplasty of the elbow joint with an individual implant. The unsatisfactory result of the treatment of patient A. is associated with the impossibility of early development of movements in the elbow joint due to the presence of axial pins. The stable position of the endoprosthesis in patient B. made it possible to conduct a course of early development of movements and get a good long-term result. Due to small number of patients, it is impossible to reliably assess the advantage of one of the presented methods. Improvement of the results of treatment in children with humeroradial synostosis requires further research.

Keywords. Congenital anomalies of limb, humeroradial synostosis, microsurgery, elbow joint replacement, children.

ВВЕДЕНИЕ

Плечелучевой синостоз (ПЛС) является редким врожденным пороком развития верхней конечности. Данный порок развития характеризуется выраженными функциональными и косметическими нарушениями, приводящими к развитию инвалидности [1; 2]. Первые упоминания данного порока в литературе относятся к 1865 г. – Forster и 1895 г. – Kummel. При этом большинство публикаций на тему ПЛС включают описание единичных клинических случаев, и для большинства ортопедов ПЛС остается малоизвестным заболеванием, используемым только как обозначение симптома [1–3]. В современном понимании ПЛС сложный, многокомпонентный порок развития всей верхней конечности. Клиническая картина включает в себя: укорочение

плеча и/или предплечья; отсутствие локтевого сустава; недоразвитие или аплазию локтевой кости, а также саблевидную деформацию лучевой кости. Ведущим признаком авторы считают отсутствие локтевого сустава [2]. ПЛС может включать деформации костно-суставного и сухожильно-связочного аппаратов предплечья и кисти. При некоторых вариантах данной патологии кисть остается интактной [2–4].

Развитие эмбриологии помогает более детально разобраться в причинах возникновения ПЛС [5–7]. Известно, что критическим периодом развития верхней конечности считается 4–8-я неделя эмбрионального развития, поэтому воздействие неблагоприятных факторов в данный период может привести к возникновению ПЛС. Однако ПЛС может возникнуть в результате спонтанной мутации [7–9]. Современная клас-

сификация врожденных аномалий развития основана на том, что повреждение одного из механизмов дифференцировки конечности приводит к развитию определённой её аномалии [10; 11]. По данной классификации ПЛС относится к нарушениям формирования/дифференцировки всей верхней конечности в радиоульнарном направлении, с выделением в отдельную нозологическую единицу – I.A.2.iv. [10; 11]. Данная аномалия развития может встречаться в изолированном виде. Также ПЛС входит в состав некоторых синдромов, таких как синдром Антлей – Бикслера, Кейтеля, Ниевергельт – Пеарлмана [3; 5; 7].

Лечение пациентов с ПЛС является многоэтапным и включает последовательное устранение всех компонентов аномалии развития. Часто из-за значительного недоразвития или отсутствия локтевой кости лучевая кость саблевидно деформирована кзади, что обуславливает порочное положение кисти. Фактически кисть отклонена к спине, и функция такой конечности значительно затруднена. Поэтому первым этапом выполняют остеотомию плечелучевой кости в зоне синостоза для установки лучевой кости кпереди под углом 90–110° относительно плечевой кости, благодаря чему кисть выводится в функционально выгодное положение. Затем проводят удлинение укороченных сегментов и устранение их деформаций методом компрессионно-дистракционного остеосинтеза. В случаях сочетания ПЛС с врожденными пороками развития кисти проводят их поэтапное устранение [2].

Однако наиболее сложной задачей у данной группы пациентов остаётся вопрос создания локтевого сустава. Для этой цели могут быть использованы различные варианты артропластики [2; 12]. Благодаря развитию микрохирургических технологий во второй половине XX в. появилась принципиально новая методика – пересадка крово-

снабжаемых комплексов тканей на питающей сосудистой ножке. В состав этих комплексов тканей могут входить, в том числе и суставы, что делает возможным создание ранее отсутствовавшего «локтевого сустава». В литературе описаны возможности создания локтевого сустава при помощи пересадки плюснефалангового сустава (ПФС) у пациентов с врожденной патологией верхних конечностей [12; 13].

Значительное количество неудовлетворительных результатов хирургического лечения показывает необходимость поиска новых методик [13; 14]. Совершенствование конструкции эндопротезов локтевого сустава, а именно установка индивидуального имплантата, открывает новые возможности в вопросе лечения пациентов с ПЛС. В современной литературе имеется незначительное количество работ, посвященных использованию индивидуальных эндопротезов у детей с врожденными пороками развития верхних конечностей, характеризующимися отсутствием локтевого сустава [15]. Таким образом, представление даже отдельных клинических случаев, описывающих возможность создания локтевого сустава у детей с ПЛС, имеет практическую ценность.

Цель исследования – представить наш опыт «создания локтевого сустава» у детей с ПЛС при помощи двух методик: свободной микрохирургической пересадки блока 2, 3-го ПФС в позицию локтевого сустава и эндопротезирование локтевого сустава индивидуальным имплантом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ НМИЦ ДТО им. Г.И. Турнера проводилось хирургическое лечение двух детей с ПЛС. Пациенту А., 8 лет, с целью создания локтевого сустава произведена микрохирургиче-

ская пересадка блока 2–3-го ПФС левой стопы. Пациенту Б., 14 лет, произведено эндопротезирование локтевого сустава индивидуальным имплантом. Оценка результатов хирургического лечения проводилась через 4 месяца у пациента А. и через 4, 12 и 24 месяцев у пациента Б. на основании клинического осмотра и анализа рентгенограмм.

Представлен результат лечения двух пациентов с ПЛС. Ранее оба пациента получали этапное хирургическое лечение на базе отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «НМИЦ ДТО им. Г.И. Турнера». Поэтапно производились коррекция «порочного положения» предплечий, устранение врожденных деформаций кистей, а также коррекция деформаций и удлинение длинных трубчатых костей верхних конечностей методом компрессионно-дистракционного остеосинтеза.

Клинический случай № 1

Пациент А. в возрасте 8 лет поступил для проведения микрохирургической пересадки блока 2–3-го ПФС левой стопы в зону отсутствовавшего с рождения локтевого сустава. При клиническом осмотре и по данным рентгенографии отмечалось укорочение и деформация верхних конечностей, отсутствие локтевых суставов и деформация кистей.

Техника проведения операции: по тыльной поверхности левой стопы произведен фигурный разрез в области 2-го и 3-го межпальцевых промежутков с формированием «буйкового лоскута». Выделены сосудистые пучки – большая подкожная вена с её ветвями ко 2-му и 3-му пальцам и тыльная артерия стопы, с её продолжением в виде 2-го и 3-го тыльных плюсневых артерий. Разрез продолжили на подошвенную поверхность стопы. Произвели выделение 2–3-й подошвенных плюсневых артерий до уровня разветвления на собственные паль-

цевые артерии. Пересекли сухожилия сгибателей и разгибателей 2–3-го пальцев левой стопы. Выполнили остеотомию плюсневых костей и основных фаланг 2–3-го пальцев, после чего единым блоком заимствовали аутотрансплантат 2–3-го плюсне-фаланговых суставов на сосудистой ножке. При этом для питания 2–3-го пальцев (от уровня основных фаланг до ногтевых фаланг) сохранены подошвенные собственные пальцевые артерии, получающие кровоток из 1-й и 4-й подошвенных плюсневых артерий. В реципиентной зоне по передней поверхности правой верхней конечности в проекции синостоza произвели S-образный разрез. Лоскут окружающих мягких тканей мобилизован. Выделен дистальный отдел плечевой и участок лучевой артерии, а также латеральная подкожная вена. Для создания диастаза между лучевой и плечевой костями выполнили остеотомию с резекцией зоны их синостоza на протяжении 3 см. В образовавшийся диастаз внебрили аутотрансплантат блока 2–3-го ПФС и фиксировали по оси сегмента двумя спицами Киршнера. Далее наложили микрососудистые анастомозы между сосудами донорской и реципиентной области. Оценку адекватности кровотока производили благодаря включению в ауто-трансплантат «буйкового лоскута». С целью восстановления опороспособности левой стопы одномоментно провели ее реконструкцию. Верхнюю и нижнюю конечности иммобилизовали гипсовыми лонгетами (рис. 1).

Течение послеоперационного периода – гладкое. Швы сняты на 14-е сутки. На контрольной рентгенографии через два месяца консолидация костных фрагментов не была достигнута, продолжена фиксация МОС и иммобилизация гипсовым лонгетом. Через 4 месяца на рентгенограммах отмечено разрастание блокирующих локтевой сустав остеофитов. Произведено удаление осевых

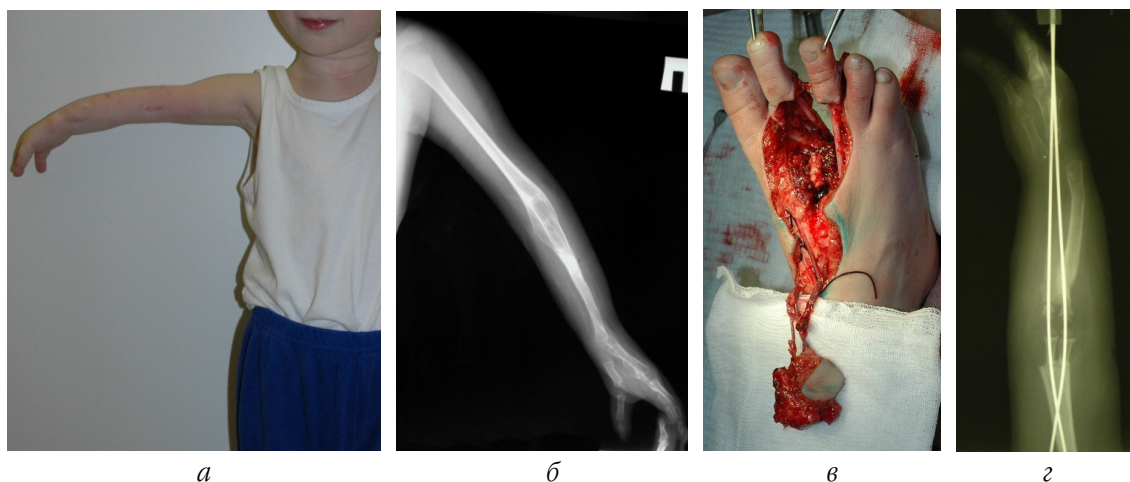


Рис. 1. Пациент А.: а – внешний вид верхней конечности до проведения микрохирургической аутотрансплантации блока 2–3-го ПФС в позицию правого локтевого сустава; б – рентгенограмма верхней конечности до проведения микрохирургической аутотрансплантации блока 2–3-го ПФС в позицию правого локтевого сустава; в – этап оперативного вмешательства – выделен аутотрансплантат блока 2–3-го ПФС; г – рентгенограмма верхней конечности после проведения микрохирургической аутотрансплантации блока 2–3-го ПФС в позицию правого локтевого сустава



Рис. 2. Контрольная рентгенограмма верхней конечности через 4 месяца после оперативного лечения

спиц. Активных движений в локтевом суставе нет, пассивно сгибание в пределах 10–15°. Пациенту планировалось проведение ревизионного вмешательства. Оперативное лечение не проведено в связи со сменой места жительства ребёнка (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент Б. с диагнозом ПЛС в возрасте 14 лет поступил для проведения тотального эндопротезирования локтевого сустава индивидуальным имплантом. На догоспитальном этапе проведена компьютерная томография (КТ) верхней конечности. С учётом анатомических особенностей по результатам КТ на заводе-производителе изготовлен индивидуальный эндопротез локтевого сустава. При проведенном клиническом осмотре выявлены характерные признаки ПЛС – укорочение и деформация верхней конечности, отсутствие локтевого сустава.

Техника проведения операции: по передней и задней поверхностям правой верхней конечности в проекции синостоза произвели фигурный разрез. После мобилизации мягких тканей и сосудисто-нервных пучков выделена область синостоза лучевой и плечевой костей. Согласно разработанному заводом изготовителем индивидуальному плану, произведены поперечные остеотомии плечевой и лучевой кости. При помощи бура расши-

рен костномозговой канал плечевой и лучевой кости, после чего в канал введен цементирующий материал и внедрены лучевой и плечевой компоненты эндопротеза. После затвердевания материала компоненты эндопротеза скреплены между собой специальным замком. Интраоперационно получено сгибание в локтевом суставе до 110° , разгибание – полное. Правая верхняя конечность иммобилизована гипсовым лонгетом в положении максимального сгибания в локтевом суставе (рис. 3).

Течение послеоперационного периода гладкое, с 3-х суток начата пассивная, а с 10-х – активная разработка движений в правом лок-

тевом суставе. Швы сняты на 21-е сутки. На контрольном осмотре через 4 месяца отмечался хороший функциональный результат. Сгибание в правом локтевом суставе до 100° , разгибание полное. По данным рентгенографии правой верхней конечности компоненты эндопротеза стабильны, видны единичные, не блокирующие локтевой сустав оссификаты. Через один и два года амплитуда движений в правом локтевом суставе без изменений. Рентгенологическая картина прежняя. Пациент удовлетворен результатом лечения ввиду появившейся в результате оперативного лечения возможности самообслуживания (рис. 4).

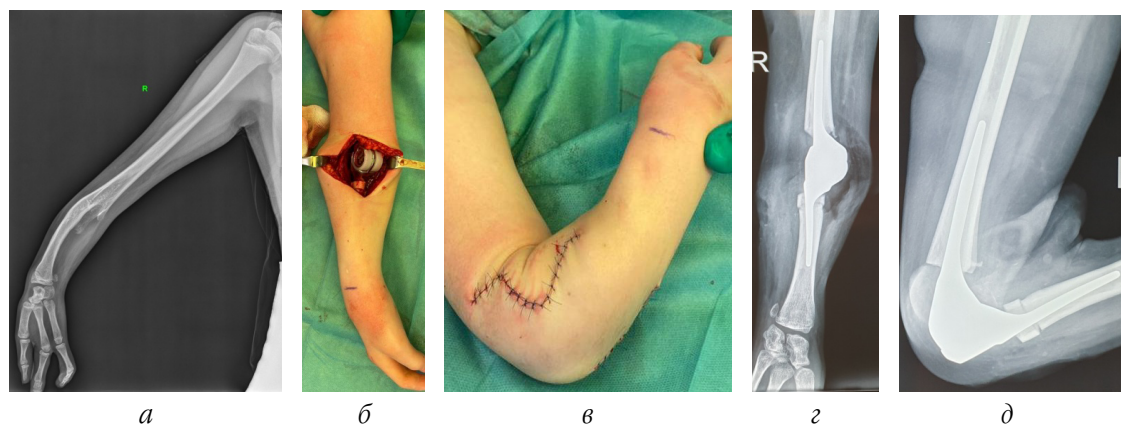


Рис. 3. Пациент Б.: а – рентгенограмма верхней конечности до проведения эндопротезирования локтевого сустава; б, в – внешний вид верхней конечности после установки индивидуального эндопротеза локтевого сустава; г, д – рентгенограммы верхней конечности после установки индивидуального эндопротеза локтевого сустава

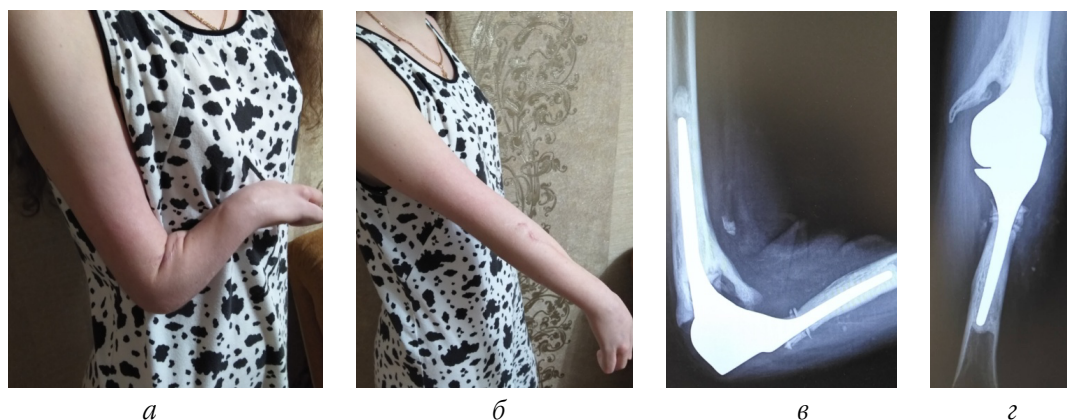


Рис. 4. Пациент Б. через 2 года после установки индивидуального эндопротеза локтевого сустава: а, б – внешний вид верхней конечности; в, г – рентгенограммы верхней конечности

ВЫВОДЫ

Представленные результаты хирургического лечения детей с ПЛС подтверждают сложность данной патологии. Неудовлетворительный результат лечения у пациента с микрохирургической аутотрансплантацией блока ПФС 2, 3-го пальцев, возможно, связан с длительной иммобилизацией, направленной на получение консолидации аутотрансплантата в реципиентной зоне, в связи с чем невозможно проведение ранней разработки движений в локтевом суставе. Использование индивидуального эндопротеза локтевого сустава позволяет проводить раннюю разработку движений в суставе, что в нашем случае обеспечило хороший функциональный результат. Ввиду небольшого количества пациентов невозможно достоверно оценить эффективность представленных методик. Для улучшения результатов хирургического лечения детей с ПЛС требуется проведение дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Maier W.A. Thalidomide embryopathy and limb defects; experiences in habilitation of children with ectromelias. Arch. Dis. Child. 1965; 40: 154–157.
2. Шведовченко И.В., Минькин А.В. Оперативное лечение и протезирование детей с врожденным плечелучевым синостозом. Вестник всероссийской гильдии протезистов-ортопедов 2005; 2: 24–33.
3. McVeigh T.P., Soye J.A., Gordon E., Lynch S.A. Non-syndromic bilateral ulnar aplasia with humero-radial synostosis and oligoectrodactyly. American Journal of Medical Genetics Part A. 2018; 176 (5): 1180–1183.
4. Lee Y., Choi J.H., Ob A., Kim G.H., Park S.H., Moon J.E., Ko C.W., Cheon C.K., Yoo H.W. Clinical, endocrinological, and molecular features of four Korean cases of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020; 25 (2): 97–103. DOI: 10.6065/apem.1938152.076.
5. Morton J.E. V., Frentz S., Morgan T., Sutherland-Smith A.J., Robertson S.P. Biallelic mutations in CYP26B1: A differential diagnosis for Pfeiffer and Antley–Bixler syndromes. American Journal of Medical Genetics Part A. 2016; 170 (10): 2706–2710.
6. Gençay I., Vargel I., Büyükköçak U., Yazıcı I., Apan A. Anesthetic risks associated with Antley-Bixler syndrome. The Journal of Craniofacial Surgery. 2013; 24 (1): e21–3. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318267be0f.
7. Oldani E., Garel C., Bucourt M., Carbilhon L. Prenatal diagnosis of Antley-Bixler syndrome and POR deficiency. The American Journal of Case Reports 2015; 16: 882.
8. Morton J.E. V., Frentz S., Morgan T., Sutherland-Smith A.J., Robertson S.P. Biallelic mutations in CYP26B1: A differential diagnosis for Pfeiffer and Antley–Bixler syndromes. American Journal of Medical Genetics Part A. 2016; 170 (10): 2706–2710.
9. Заварухин В.И. Эмбриогенез верхней конечности: от бугорка до сложнейшего механизма. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2018; 21 (4): 61–67.
10. Goldfarb C.A., Ezaki M., Wall L.B., Lam W.L., Oberg K.C. The Oberg-Manske-Tonkin (OMT) classification of congenital upper extremities: update for 2020. The Journal of Hand Surgery 2020; 45 (6): 542–547.
11. Заварухин В.И. Общие принципы лечения врожденных аномалий развития верхней конечности. Часть I. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2018; 4: 67.
12. Sènès F.M., Catena N. Correction of forearm deformities in congenital ulnar club hand: one-bone forearm. The Journal of hand surgery 2012; 37 (1): 159–164.
13. Авдейчик Н.В., Голяна С.И., Гранкин Д.Ю., Сафонов А.В., Тихоненко Т.И., Гал-

кина Н.С.. Возможности применения микрохирургической аутотрансплантации комплексов тканей у детей. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2020; 8 (4): 437–450.

14. Rayan G.M., Upton III, J., Rayan, G.M., Upton III, J. Elbow Synostosis. Congenital Hand Anomalies and Associated Syndromes 2014; 105–117.

15. Голяна С.И., Авдейчик Н.В., Гранкин Д.Ю., Сафонов А.В. Ближайшие результаты эндопротезирования локтевого сустава у детей с врожденной локтевой косорукостью. Современные проблемы науки и образования 2021; 4: 76–76.

REFERENCES

1. Maier W.A. Thalidomide embryopathy and limb defects; experiences in habilitation of children with ectromelias. *Arch. Dis. Child.* 1965; 40: 154–157.

2. Shvedovchenko I.V., Min'kin A.V. Operativnoe lechenie i protezirovanie detej s vrozhdennym plecheluchevym sinostozom. *Vestnik vserossijskoj gil'dii protezistov-ortopedov* 2005; 2: 24–33 (in Russian).

3. McVeigh T.P., Soye J.A., Gordon E., Lynch S.A. Non-syndromic bilateral ulnar aplasia with humero-radial synostosis and oligo-ectrodactyly. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2018; 176 (5): 1180–1183.

4. Lee Y., Choi J.H., Oh A., Kim G.H., Park S.H., Moon J.E., Ko C.W., Cheon C.K., Yoo H.W. Clinical, endocrinological, and molecular features of four Korean cases of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Jun; 25 (2): 97–103. DOI: 10.6065/apem.1938152.076.

5. Morton J.E. V. Frentz S., Morgan T., Sutherland-Smith A.J., Robertson S.P. Biallelic mutations in CYP26B1: A differential diagnosis for Pfeiffer and Antley–Bixler syndromes. *American*

Journal of Medical Genetics Part A 2016; 170 (10): 2706–2710.

6. Gençay I., Vargel I., Büyükköçak U., Yazıcı I., Apan A. Anesthetic risks associated with Antley-Bixler syndrome. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2013 Jan; 24 (1): e21–3. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318267be0f. PMID: 23348324.

7. Oldani E., Garel C., Bucourt M., Carbillon L. Prenatal diagnosis of Antley-Bixler syndrome and POR deficiency. *The American Journal of Case Reports* 2015; 16: 882.

8. Morton J.E. V., Frentz S., Morgan T., Sutherland-Smith A.J., Robertson S.P. Biallelic mutations in CYP26B1: A differential diagnosis for Pfeiffer and Antley–Bixler syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2016; 170 (10): 2706–2710.

9. Zavarubin V.I. Embriogenez verhnjej konechnosti: ot bugorka do slozhnejshego mekhanizma. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy hirurgii* 2018; 21 (4): 61–67 (in Russian).

10. Goldfarb C.A., Ezaki M., Wall L.B., Lam W.L., Oberg K.C. The Oberg-Manske-Tonkin (OMT) classification of congenital upper extremities: update for 2020. *The Journal of Hand Surgery* 2020; 45 (6): 542–547.

11. Zavarubin V.I. Obshchie principy lecheniya vrozhdennyh anomalij razvitiya verhnjej konechnosti. CHast' I. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy hirurgii* 2018; 4: 67 (in Russian).

12. Sénéchal F.M., Catena N. Correction of forearm deformities in congenital ulnar club hand: one-bone forearm. *The Journal of hand surgery* 2012; 37 (1): 159–164.

13. Avdejchik N.V., Golyana S.I., Granкин Д.Ю., Сафонов А.В., Тихоненко Т.И., Галкина Н.С.. Возможности применения микрохирургической аутотрансплантации комплексов тканей у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2020; 8 (4): 437–450 (in Russian).

14. Rayan G.M., Upton III J., Rayan G.M., Upton III J. Elbow Synostosis. *Congenital Hand Anomalies and Associated Syndromes* 2014; 105–117.

15. Golyana S.I., Avdejchik N.V., Grankin D. YU., Safonov A.V. Blizhajshie rezultaty endoprotezirovaniya lokteвого sustava u detej s vrozhdennoj loktevoj kosorukost'yu. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2021; 4: 76–76 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 10.07.2023

Одобрена: 03.08.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Создание локтевого сустава у детей с плечелучевым синостозом: клинический случай / Д.Ю. Гранкин, С.И. Голяна, Н.В. Авдейчик, А.В. Сафонов, А.И. Аракелян // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 158–166. DOI: 10.17816/pmj405158-166

Please cite this article in English as: Grankin D.Yu., Golyana S.I., Avdeichik N.V., Safonov A.V., Arakelyan A.I. Creation of elbow joint in children with humeroradial synostosis. A clinical case. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 158-166. DOI: 10.17816/pmj405158-166

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.37.001.5-002.4

DOI: 10.17816/pmj405167-177

ОСТРЫЙ ПОСТМАНИПУЛЯЦИОННЫЙ ПАНКРЕАТИТ ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БОЛЬШОМ ДУОДЕНАЛЬНОМ СОСОЧКЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М.А. Ранцев^{1*}, М.И. Прудков¹, О.Н. Чупахин²

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения
академии наук России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

ACUTE POST-MANIPULATION PANCREATITIS AFTER INTERVENTIONS ON THE MAJOR DUODENAL PAPILLA (EXPERIMENTAL STUDY)

M.A. Rantsev^{1*}, M.I. Prudkov¹, O.N. Chupakhin²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of RAS,
Yekaterinburg, Russian Federation,

Цель. Исследовать морфологические проявления и особенности воздействия соединения «L-17» на течение острого постманипуляционного панкреатита тяжелой степени в эксперименте.

© Ранцев М.А., Прудков М.И., Чупахин О.Н., 2023

тел. +7 912 24 49 873

e-mail: r-ma@bk.ru

[Ранцев М.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, колопроктологии и эндоскопии; Прудков М.И. – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный хирург Уральского Федерального округа, заведующий кафедрой хирургии, колопроктологии и эндоскопии; Чупахин О.Н. – доктор химических наук, академик РАН, научный руководитель].

© Rantsev M.A., Prudkov M.I., Chupakhin O.N., 2023

tel. +7 912 24 49 873

e-mail: r-ma@bk.ru

[Rantsev M.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgery, Coloproctology and Endoscopy; Prudkov M.I. – MD, PhD, Professor, Chief Non-Staff Surgeon of the Ural Federal District, Head of the Department of Surgery, Coloproctology and Endoscopy; Chupakhin O.N. – Doctor of Chemical Sciences, Academician of RAS, Chief Scientist].

Материалы и методы. Использованы крысы массой 250–300 г. Проведено 40 операций по созданию модели ОПП на крысах. В группу контроля вошло 20 крыс с ОПП без медикаментозного воздействия. В экспериментальную группу – 20 крыс с ОПП на фоне введения «L-17» в дозе 40 мг/кг один раз в сутки.

Результаты. Во всех случаях применения данной модели ОПП у крыс отмечено развитие острого панкреатита. Проведенные морфологические исследования показали соответствие ОПП у крыс в эксперименте критериям тяжелой степени течения острого панкреатита, с развитием гнойного перитонита и некротического парапанкреатита с морфологическими проявлениями системного воспаления во всех исследованных органах (с летальностью 70 %). Применение нового «L-17» при ОПП у крыс в эксперименте показало уменьшение риска развития как гнойного перитонита, так и гнойно-некротического парапанкреатита, снижение летальности в 2 раза (с 70 до 30 %). Выявлен новый эффект «L-17» – предупреждение некроза островков Лангерганса. Исследование клеточного состава воспалительного инфильтрата показало снижение активности воспалительного процесса.

Выводы. Показана эффективность новой ранжированной по степени тяжести модели ОПП на крысах. Соединение «L-17» облегчает тяжесть течения ОПП, снижая риск развития различных гнойных осложнений и системного воспаления.

Ключевые слова. Острый постманипуляционный панкреатит, экспериментальный панкреатит, постканюляционный панкреатит, замещенные тиадиазины, соединение «L-17».

Objective. To study the morphological consequences of severe acute post-manipulation pancreatitis (APP), the morphological features of its course and the result of the compound "L-17" exposure.

Materials and methods. Rats weighing 250–300 g were used. Forty operations were performed to create a model of APP on rats. The control group included 20 rats with APP without medication, the experimental group – 20 rats with AKI against the background of "L-17" introduced in the dose of 40 mg/kg once per day.

Results. In all cases of application of this APP model in rats, the development of acute pancreatitis was noted. The conducted morphological studies showed that APP in rats in the experiment met the criteria for a severe course of acute pancreatitis with the development of purulent peritonitis and necrotizing parapaneatitis with morphological manifestations of systemic inflammation in all the organs studied (with a lethality of 70 %). The use of a new "L-17" in APP in experimental rats showed a decrease in the risk for developing both purulent peritonitis and purulent-necrotic parapaneatitis as well as a 2-fold decrease in mortality (from 70 % to 30 %). A new effect of "L-17" was revealed, i.e. prevention of necrosis of Langerhans islets. The study of the cellular composition of the inflammatory infiltrate showed a decrease in the activity of inflammatory process.

Conclusions. The efficacy of a new rat model of APP, ranked by severity, was shown. "L-17" alleviates the severity of APP, reducing the risk for developing various purulent complications and systemic inflammation.

Keywords. Acute post-manipulation pancreatitis, experimental pancreatitis, post-cannulation pancreatitis, substituted thiadiazines, L-17 compound.

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит, развивающийся после вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки, рассматривается как нередкое осложнение данных вмешательств и может приводить к летальному исходу [1–8]. Каждый инцидент развития ОПП, даже в случае благоприятного исхода, может послужить причиной для проведения судебно-медицинской экспертизы с последующим судебным разбирательством.

Частота возникновения острого постманипуляционного панкреатита после вмешательств на большом дуоденальном сосочке (ОПП) варьируется от 3,5 до 15 % и более [5; 6; 9–14]. В 5–15 % наблюдений течение ОПП расценивается как тяжелое и сопровождается госпитализацией в отделение интенсивной терапии и реанимации [6; 13; 15]. При тяжелом течении ОПП наблюдается закономерно высокий уровень летальности (до 30 %) [16]. По данным многочисленных публикаций, посвященных данной проблеме, не существует единого мнения о значении

того или иного фактора, инициализирующего развитие ОПП [2; 8; 9; 17; 18]. Это обстоятельство во многом предопределило отсутствие современного медикаментозного средства, помогающего решить или значительно облегчить эту актуальную проблему абдоминальной хирургии.

Цель исследования – проведение морфологических исследований, позволяющих оценить эффективность применения соединения «L-17» как представителя (2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадазин гидробромид) новой группы химических соединений 5-фенилзамещенных-6Н-1,3,4-тиадазин-2-аминов [19] для снижения выраженности воспалительной реакции и морфологические изменения течения ОПП на примере ранжированной по степени тяжести течения экспериментальной модели ОПП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения эксперимента были использованы здоровые половозрелые крысы массой 250–300 г, со стандартными условиями содержания в виварии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН. Проведенные экспериментальные исследования одобрены этическим комитетом при ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН и выполнены в соответствии с Положениями о лабораторных практиках РФ (Приказ Министерства здравоохранения № 267 от 19.06.2003).

Оперативное вмешательство по созданию модели (патент РФ на изобретение № 2400820 от 27.09.2010) острого постманипуляционного панкреатита заключалось в прецизионной перевязке главного панкреатического протока у места впадения в двенадцатиперстную кишку, чем воспроизводили патогенетический механизм развития острого постманипуляционного панкреатита по-

сле вмешательств на большом дуоденальном сосочке. Вывод животных из эксперимента проводили в 1-е и 7-е сутки (по 10 животных) гуманным способом, с последующим проведением гистоморфологических исследований. Эффективность модели относительно развития ОПП, отличавшегося тяжелой степенью течения, составила 100 %. Все животные были разделены на контрольную (20 особей) и экспериментальную группы (20 особей). Животным экспериментальной группы вводили соединение «L-17» однократно в сутки в дозе 40 мг/кг.

Данные представлены в формате $M \pm m$. Проверка на нормальность данных была выполнена тестом Шапиро – Уилка, и результат его выполнения указал на нормальность распределения большинства показателей (p -value > 0,05). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При сравнении лабораторных данных в 1 и 7 сутки использован U -тест Манна – Уитни, позволяющий сравнивать независимые выборки относительно выборочного распределения, так как тест Левена на гомогенность дисперсий указал на разнородность сравниваемых данных (p -value < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для гистоморфологического исследования были изъяты поджелудочная железа, легкие, печень, почки, селезенка и сердце. В контрольной группе развитие острого панкреатита отмечено у всех животных.

В контрольной группе в 1-е сутки течения ОПП в поджелудочной железе выявлялись массивные сливные очаги некроза, в перидуктальной области основного протока поджелудочной железы. Некротическим изменениям подвергались большинство экзокриноцитов нескольких прилегающих друг к другу долек одновременно. Площадь некро-

тизированной паренхимы железы соответствовала распространенному панкреонекрозу. Некротизированные массы паренхимы поджелудочной железы были отмечены умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, которая локализовалась преимущественно в периферийных участках некроза на границе с сохранившимися ацинарными структурами поджелудочной железы. В прилежащих областях к зонам некроза отмечали выраженный отек и расширение дольковых трабекул с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. В панкреатических островках Лангерганса, прилежащих к зонам некроза, имелись отек и деструкция панкреатоцитов. В легких наблюдали полнокровие сосудов и капилляростаз в перибронхиальных сосудах, в мелких и средних бронхах, которые обуславливали наличие сливных очаговых ателектатических очагов. В паренхиме селезенки структурных и воспалительных изменений не выявили. Сохранялась граница между красной и белой пульпой отчетливая, зональность лимфоидных фолликулов сохранена. В паренхиме печени изменения носили очаговый характер, отмечали очаговое полнокровие центральных вен и вен портального тракта, без расширения внутривенных желчных. В почках имелось очаговое полнокровие синусоидальных сосудов коркового вещества с явлениями капилляростаза, в сосудистых клубочках наблюдали умеренно выраженный стромальный отек. В сердце гистологические изменения характеризовались наличием выраженного интерстициального отека в миокарде желудочков. Во всех отделах сердца определялось полнокровие подэпикардиальных сосудов с явлениями капилляростаза. Данные изменения косвенно указывали на наличие ишемических явлений в тканях сердца.

В экспериментальной группе развитие острого панкреатита наблюдали у всех жи-

вотных. В экспериментальной группе на фоне введения соединения «L-17» в 1-е сутки в паренхиме поджелудочной железы также выявлялись сливные очаги некроза с интенсивной инфильтрацией поврежденных структур полиморфноядерными лейкоцитами, диффузный отек паренхиматозной части железы, полнокровие трабекулярных сосудов с очаговым лейкостазом и лейкодиapedезом. В 8 срезах из 10 обнаружили сохранение панкреатических островков Лангерганса в зонах, примыкавших к очагам некроза, в некоторых (60–70 %) панкреатических островках были видны дистрофические изменения панкреатоцитов. В респираторных отделах легких находили перибронхиальные (в мелких бронхах) лимфоидные инфильтраты с примесью небольшого количества полиморфноядерных лейкоцитов и очаги эмфизематозных изменений в виде кариопикноза ядер на фоне выраженного интерстициального отека. При исследовании селезенки структурных и воспалительных изменений не было, сохранялась зональность лимфоидных фолликулов и границы между белой и красной пульпой. В паренхиме печени отмечали очаговое полнокровие центральных вен и портальных трактов, без структурных и воспалительных изменений. При исследовании почек структурных и воспалительных изменений не выявили, имелась сохранность структур клубочкового аппарата и стромы почек. В сердце выявляли полнокровие подэпикардиальных сосудов с умеренно выраженным интерстициальным отеком, без воспалительных и ишемических проявлений.

Таким образом, в 1-е сутки течения ОПП при гистологическом исследовании комплекса органов выраженных различий не отмечали, за исключением сохранения жизнеспособности островков Лангерганса в экспериментальной группе в зонах, примыкавших к очагам некроза паренхимы железы. Выраженность воспалительных изменений

в зонах некроза железы и окружающей клетчатке была сопоставима. Кроме того, изменения в легких в экспериментальной группе не характеризовались очагами ателектазов, а в сердце отсутствовали признаки ишемизации миокарда.

К 7-м суткам течения ОПП в контрольной группе в поджелудочной железе были расширены соединительнотканые междольковые трабекулы с признаками выраженного отека и интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией. Ацинарные структуры экзокринной части долек железы в большинстве случаев визуализировались с признаками деструкции, сохранилась лишь малая часть экзокриноцитов (менее 30 %). Строма долек железы была инфильтрирована сегментоядерными лейкоцитами. Сохранившиеся панкреатические островки Лангерганса обнаруживались с признаками выраженного отека стромы, большинство клеток островков (более 50 %) было деструктивно изменено (рис. 1). В парапанкреатической клетчатке и висцеральной брюшине имелась интенсивная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, что свидетельствовало о развитии гнойного перитонита и гнойного парапанкреатита – флегмоны парапанкреатической клетчатки в брыжейке двенадцатиперстной кишки. Выявленные изменения соответствовали гистоморфологическим проявлениям второй фазы течения острого панкреатита с развитием гнойно-септических осложнений в виде гнойного перитонита и некротического парапанкреатита. В легких определялись сливные фокусы бронхопневмонии с поражением средних и мелких бронхов, в большинстве случаев обнаруживалось их слияние (фокусов) с развитием долевого пневмония. В перибронхиальных сосудах в просвете отмечалось краевое стояние лейкоцитов и признаки лейкодиapedеза. В двух случаях (20 %) макроскопически выявлено осложне-

ние пневмонии в виде эмпиемы плевры. В селезенке визуально обнаружено снижение числа лимфоидных фолликулов белой пульпы и оголение стромы органа, границы между красной и белой пульпой были стерты. В сохранившихся лимфоидных фолликулах была нарушена клеточная зональность. Данные изменения свидетельствовали о выраженной воспалительной реакции в паренхиме селезенки. В печени балочное строение органа было не изменено, но сохранялись признаки полнокровия сосудов венозного коллектора очагового характера, а в части порталных трактов перифокально обнаруживали мелкие круглоклеточные инфильтраты. В паренхиме органа определялись очаговые некрозы гепатоцитов в виде кариолизиса ядер и разрушенных клеточных мембран с круглоклеточной инфильтрацией. В части случаев (70 %) в порталных трактах обнаруживалась выраженная пролиферация протокового эпителия, множественные перипортальные некрозы и жировая дистрофия гепатоцитов, что указывало на вовлечение печени в системную воспалительную реакцию. В почках находили полнокровие сосудов, а в синусоидальных сосудах коркового вещества отмечали капилляростаз с очаговыми скоплениями лейкоцитов, что указывает на развитие острого нефрита. В сердце в миокарде желудочков выявляли признаки выраженного интерстициального отека, подэпикардальные сосуды были полнокровны с явлениями капилляростаза. В миокарде предсердий – определялись подэпикардальные фокусы деструкции кардиомиоцитов в виде кариопикноза ядер и распада саркоплазмы, круглоклеточная инфильтрация в зоне дистрофии кардиомиоцитов. Это позволяло говорить о наличии начальных признаков развития миокардита и перикардита, что подтверждало вовлечение сердца в системную воспалительную реакцию.

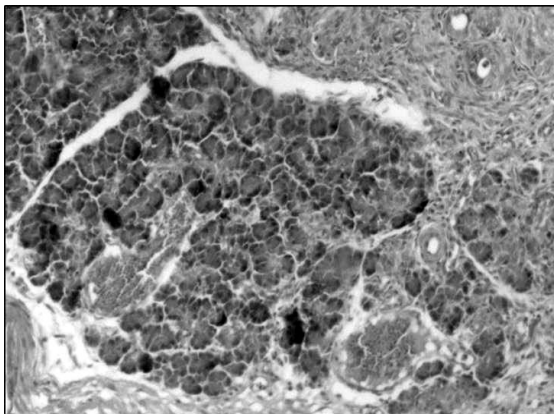


Рис. 1. Поджелудочная железа, некроз панкреатического островка, 7-е сутки, контрольная группа. Окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

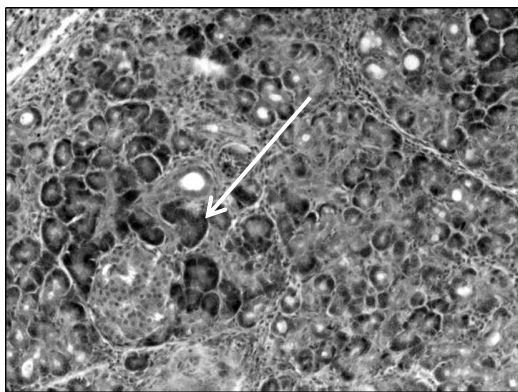


Рис. 2. Поджелудочная железа, жизнеспособный панкреатический островок, 7-е сутки, экспериментальная группа с соединением «L-17». Окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Таким образом, во всех органах, взятых для гистологического исследования в контрольной группе с ОПП, к седьмым суткам фиксировались отчетливые воспалительно-некротические изменения. Максимальные изменения были выявлены, как и следовало ожидать, в паренхиме поджелудочной железы, включая протоки и эндокринный аппарат. Обнаруживались гнойно-септические осложнения в виде парапанкреатической флегмоны и гнойного перитонита. Выявле-

ние воспалительно-некротических изменений во всех исследованных органах позволяет говорить о развитии у животных в контрольной группе с ОПП проявлений системной воспалительной реакции. В контрольной группе к 7-м суткам из 10 выжило только трое животных.

В экспериментальной группе с ОПП на фоне введения соединения «L-17» к 7-м суткам в поджелудочной железе выявлялись очаговые некрозы части долек поджелудочной железы без тенденции к слиянию и очаговые некрозы в парапанкреатической клетчатке с формированием лейкоцитарного вала. В перифокальной области определялись функционально активные фибробласты с формированием грануляционной ткани. Обнаружена пролиферация протокового эпителия с формированием множественных мелких протоков. В зонах, примыкающих к некрозу, визуализировались жизнеспособные островки Лангерганса (в 7 срезах из 10) (рис. 2). В легких определялось полнокровие перибронхиальных сосудов, умеренная очаговая периваскулярная и перибронхиальная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами. Сформированные очаги пневмонии не выявлялись. В селезенке соотношение красной и белой пульпы соответствовало интактным животным, определялось незначительное нарушение зональности лимфоидных фолликулов без признаков лимфопении. В печени выявлялась умеренная лимфоидная инфильтрация портальных трактов и расширение синусоидальных сосудов, очагов абсцедирования или некрозов не выявлено. В почках структурных изменений не было, определялось только полнокровие сосудов и капилляростаз в синусоидальных сосудах коркового вещества, воспалительных изменений не было. В правых отделах сердца выявлялся капилляростаз и полнокровие подэпикардиальных сосудов с небольшим интерстициальным отеком.

Клеточный состав воспалительного инфильтрата поджелудочной железы при экспериментальном ОПМП

Группа	Гранулоциты в мм ²	Моноциты в мм ²	Лимфоциты в мм ²	Плазмоциты в мм ²
ОПП, 1-е сут	12,96 ± 0,56	1,7 ± 0,11	2,02 ± 0,12	1,0 ± 0,11
ОПП+ «L-17», 1-е сут	8,6 ± 0,73	3,2 ± 0,49	9,1 ± 0,73	0,6 ± 0,14
ОПП, 7-е сут	20,76 ± 1,16	1,82 ± 0,22	2,68 ± 0,30	0,66 ± 0,11
ОПП+ «L-17», 7-е сут	7,75 ± 0,98	3,3 ± 0,38	7,6 ± 0,89	0,4 ± 0,11

Таким образом, на фоне введения соединения «L-17» в экспериментальной группе с ОПП в паренхиме железы выявилось преобладание процессов репарации и регенерации над воспалительно-деструктивными процессами. В 70 % было отмечено отсутствие разлитых гнойных осложнений панкреонекроза, таких как параорганный флегмона и распространенный перитонит. Обнаружено сохранение в жизнеспособном состоянии большей части панкреатических островков Лангерганса в областях, примыкающих к зонам некроза. В легких отсутствовало развитие долевой пневмонии. В остальных исследованных органах воспалительных изменений, характерных для развития системного воспаления, не выявили. В экспериментальной группе к 7-м суткам из 10 выжило 7 животных. Причиной летального исхода животных явилось развитие и прогрессирование гнойного перитонита и парапанкреатита.

Интересные данные были получены при исследовании клеточного состава воспалительного инфильтрата паренхимы поджелудочной железы (таблица).

Из данных таблицы следует, что воздействие соединения «L-17» при ОПП позволяет снизить выраженность воспалительного процесса, исходя из динамики клеточного состава воспалительного инфильтрата паренхимы поджелудочной железы. Прогрессирование воспалительной реакции в контрольной группе к 7-м суткам подтверждалось двукратным увеличением количества гранулоцитов. В экс-

периментальной группе большее количество лимфоцитов вкупе с моноцитами косвенно указывало на пролиферативную направленность течения воспалительного процесса на фоне соединения «L-17». Уменьшение числа плазмоцитов воспалительного инфильтрата поджелудочной железы и купирование всплеска концентрации цитокинов в 1-е сутки течения ОПП на фоне введения соединения «L-17» свидетельствовало о снижении выраженности системных проявлений воспалительной реакции. Уменьшение количества плазматических клеток в экспериментальной группе, в соответствии с данными литературы, указывало на снижение выброса в системный кровоток цитокинов, что «прерывало» инициализацию системной воспалительной реакции и способствовало снижению системной гипоперфузии в тканях [20–22].

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что данная модель по многим параметрам воспроизводит острый постманипуляционный панкреатит тяжелой степени, что позволяет ее использовать для дальнейших исследований.

Снижение выраженности гнойно-некротических осложнений и частоты некроза островков Лангерганса, зарегистрированные в эксперименте после введения соединения «L-17», являются обнадеживающими и требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Karyampudi A., Nabi Z., Reddy D.N.* Risk Factors and Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: An Update. *EMJ.* 2021; 6 (4): 96–108.
2. *Aksbintala V.S., Goenka M.K., Kamal A., Rai V.K., Ghosh S., Talukdar R., Khashab M.A., N. Kalloo A.N., Reddy D.N., Singh V., Dhaka N., Sinha S., Kochha R.* Sa 1386 Risk Factors for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis in High-Risk Patients: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Study. *GIE.* 2017; 85 (5): AB219-AB220. DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.489
3. *Cahyadi O., Tebami N., de-Madaria E., Siau K.* Post-ERCP Pancreatitis: Prevention, Diagnosis and Management. *Medicina (MDPI).* 2022; 58 (9): 1261. DOI: 10.3390/medicina58091261
4. *Freeman M.L., DiSario J.A., Nelson D.B., Fennerty M.B., Lee J.G., Bjorkman D.J., Overby C.S., Aas J., Ryan M.E., Bochna G.S., Shaw M.J., Snady H.W., Erickson R.V., Moore J.P., Roel J.P.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54 (4): 425–34. DOI: 10.1067/mge.2001.117550
5. *Mohammed A.O., Ahmed E.A., Omar A.S., Hussein El-A.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis a prospective multicenter study in Upper Egypt. *Egypt J Surg.* 2015; 34 (1): 1–10. DOI: 10.4103/1110-1121.153364
6. *Perdigoto D.N., Gomes D., Almeida N., Mendes S., Alves A.R., Camacho E., Tomé L.* Risk Factors for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in the Indomethacin Era – A Prospective Study. *GE Port J Gastroenterol.* 2019; 26 (3): 176–183. DOI: 10.1159/000492313
7. *Ribeiro I.B., Silvino do Monte Junior E., Neto A.A. M., Proença I.M., Hourneaux de Moura D.T., Minata M.K., Ide E., Lera dos Santos M.E., Luz G.O., Matuguma S.E., Cheng S., Baracat R., Hourneaux de Moura E.G.* Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A narrative review. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (20): 2495–2506. DOI: 10.3748/wjg.v27.i20.2495
8. *Syrén E., Eriksson S., Enochsson L., Eklund A., Sandblom G.* Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *BJS Open.* 2019; 3 (4): 485–489. DOI: 10.1002/bjs.550162
9. *Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J., Romagnuolo J.* Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70 (1): 80–88. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.039
10. *Anderson M.A., Fisher L., Jain R., Evans J.A., Appalaneni V., Ben-Menachem T., Cash B.D., Decker G.A., Early D.S., Fanelli R.D.* Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012; 75 (3): 467–473. DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.010
11. *Matsubayashi H., Fukutomi A., Kanemoto H., Maeda A., Matsunaga K., Uesaka K., Otake Y., Hasuike N., Yamaguchi Y., Ikebara H., Kobei Takizawa K., Yamazaki K., Ono H.* Risk of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic biliary drainage. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (3): 222–228. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2008.00020.x
12. *Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G., Niro G., Valvano M.R., Spirito F., Pilotto A., Forlano R.* Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (8): 1781–1788. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x
13. *Dubravcsik Z., Hritz I., Szepes A., Madácsy L.* Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. *Scand J Gastroenterol.* 2020; 55 (1): 95–99. DOI: 10.1080/00365521.2019.1701069
14. *Köseoğlu H., Solakoğlu T., Başaran M., Özer Sarı S., Tahtacı M., Yaman S., Selvi E., Ersoy O.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: it

depends on the ERCP indication. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020; 83 (4): 598–602.

15. Arslan U., Cayci H.M., Doğan G., Erdogdu U.E., Tardu A., Yiğit D., Firat Y.D., Şansal M. Post-ERCP complications, risk factors and management of complications. *Laparosc Endosc Surg Sci.* 2021; 28 (2): 93–98. DOI: 10.14744/less.2021.58966

16. Lin Y., Liu X., Cao D.-Q., Tang J.-H., Wen J.-J., Li T.-F., Liu P.-F., Xia T.-S. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (22): 5185–5190. DOI: 10.26355/eurev_201711_13838

17. Colton J.B., Curran C.C. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70 (3): 457–67. DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.022

18. Chen J.J., Wang X.M., Liu X.Q., Li W., Dong M., Suo Z.W., Ding P., Li Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res.* 2014; 19 (1): 26. DOI: 10.1186 % 2F2047-783X-19-26

19. Чунахин О.Н., Сидорова Л.П., Петрова Н.М. и др. Замещенные 5R1, 6R2 1,3,4-тиадиазин-2 амины и фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием. Патент РФ № 2 259 371, C2 МПК7 C 07 D 417/12, 417/04, A61 K 31/549, A61 P 7/02; Заявл. 05.05.2033; Опубл. 27.08.2009; Бюллетень № 24.

20. Грибунов Ю.П., Баранов Г.А., Давыдовская Т.И., Скалозуб О.И. Патоморфологическая оценка эффективности современной иммунотерапии хирургического сепсиса. *Кремлевская медицина* 2012; 2: 69–74.

21. Pioli P.D. Plasma Cells, the Next Generation: Beyond Antibody Secretion. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2768. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02768.

22. Dang V.D., Hilgenberg E., Ries S., Shen P., Fillatreau S. From the regulatory func-

tions of B cells to the identification of cytokine-producing plasma cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2014; 28: 77–83. DOI: 10.1016/j.coi.2014.02.009.

REFERENCES

1. Karyampudi A., Nabi Z., Reddy D.N. Risk Factors and Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: An Update. *EMJ.* 2021; 6 (4): 96–108.

2. Akshintala V.S., Goenka M.K., Kamal A., Rai V.K., Ghosh S., Talukdar R., Khashab M.A., Kalloo A.N., Reddy D.N., Singh V., Dhaka N., Sinha S., Kochha R. Sa 1386 Risk Factors for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis in High-Risk Patients: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Study. *GIE.* 2017; 85 (5): AB219-AB220. DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.489

3. Cabyadi O., Tebami N., de-Madaria E., Siau K. Post-ERCP Pancreatitis: Prevention, Diagnosis and Management. *Medicina (MDPI)* 2022; 58 (9): 1261. DOI: 10.3390/medicina58091261

4. Freeman M.L., DiSario J.A., Nelson D.B., Fennerty M.B., Lee J.G., Bjorkman D.J., Overby C.S., Aas J., Ryan M.E., Bochna G.S., Shaw M.J., Snady H.W., Erickson R.V., Moore J.P., Roel J.P. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54 (4): 425–34. DOI: 10.1067/mge.2001.117550

5. Mohammed A.O., Ahmed E.A., Omar A.S., Hussein El-A. Risk factors for post-ERCP pancreatitis a prospective multicenter study in Upper Egypt. *Egypt J Surg.* 2015; 34 (1): 1–10. DOI: 10.4103/1110-1121.153364

6. Perdigoto D.N., Gomes D., Almeida N., Mendes S., Alves A.R., Camacho E., Tomé L. Risk Factors for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in the Indomethacin Era – A Prospective Study. *GE Port J Gastroenterol.* 2019; 26 (3): 176–183. DOI: 10.1159/000492313

7. Ribeiro I.B., Silvino do Monte Junior E., Neto A.A. M., Proença I.M., Hourneaux de Moura D.T., Minata M.K., Ide E., Lera dos Santos M.E., Luz G.O., Matuguma S.E., Cheng S., Baracat R., Hourneaux de Moura E.G. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A narrative review. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (20): 2495–2506. DOI: 10.3748 % 2Fwjg.v27.i20.2495
8. Syrén E., Eriksson S., Enochsson L., Eklund A., Sandblom G. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *BJs Open.* 2019; 3 (4): 485–489. DOI: 10.1002/bjs5.50162
9. Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J., Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70 (1): 80–88. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.039
10. Anderson M.A., Fisher L., Jain R., Evans J.A., Appalaneni V., Ben-Menachem T., Cash B.D., Decker G.A., Early D.S., Fanelli R.D. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc. GIE.* 2012; 75 (3): 467–473. DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.010
11. Matsubayashi H., Fukutomi A., Kanemoto H., Maeda A., Matsunaga K., Uesaka K., Otake Y., Hasuike N., Yamaguchi Y., Ikebara H., Kobei Takizawa K., Yamazaki K., Ono H. Risk of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic biliary drainage. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (3): 222–228. DOI: 10.1111 % 2Fj.1477-2574.2008.00020.x
12. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G., Niro G., Valvano M.R., Spirito F., Pilotto A., Forlano R. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (8): 1781–1788. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x
13. Dubravcsik Z., Hritz I., Szepes A., Madácsy L. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. *Scand J Gastroenterol.* 2020; 55 (1): 95–99. DOI: 10.1080/00365521.2019.1701069
14. Köseoğlu H., Solakoğlu T., Başaran M., Özer Sarı S., Tahtacı M., Yaman S., Selvi E., Ersoy O. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: it depends on the ERCP indication. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020; 83 (4): 598–602.
15. Arslan U., Cayci H.M., Doğan G., Erdogdu U.E., Tardu A., Yiğit D., Firat Y.D., Şansal M. Post-ERCP complications, risk factors and management of complications. *Laparosc Endosc Surg Sci.* 2021; 28 (2): 93–98. DOI: 10.14744/less.2021.58966
16. Lin Y., Liu X., Cao D.-Q., Tang J.-H., Wen J.-J., Li T.-F., Liu P.-F., Xia T.-S. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (22): 5185–5190. DOI: 10.26355/eurev_201711_13838
17. Colton J.B., Curran C.C. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70 (3): 457–67. DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.022
18. Chen J.J., Wang X.M., Liu X.Q., Li W., Dong M., Suo Z.W., Ding P., Li Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res.* 2014; 19 (1): 26. DOI: 10.1186 % 2F2047-783X-19-26
19. Chupakhin O.N., Sidorova L.P., Petrova N.M., et al. Substituted 5R1, 6R2 1,3,4-thiadiazine-2 amines and pharmaceutical compositions as pharmacologically active agents with anticoagulant and antiaggregant effects. RF patent No. 2 259 371, C2 MPK7 C 07 D 417/12, 417/04, A61 K 31/549, A61 P 7/02; Appl. 05/05/2033; Published 08/27/2009; Bulletin No. 24 (in Russian).
20. Gribunov Yu. P., Baranov G.A., Davydovskaya T.I., and Skalozub O.I. Pathomorphological assessment of modern immunotherapy effectiveness in surgical sepsis. *Kremlin medicine* 2012; 2: 69–74 (in Russian).

21. Pioli P.D. Plasma Cells, the Next Generation: Beyond Antibody Secretion. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2768. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02768.

22. Dang V.D., Hilgenberg E., Ries S., Shen P., Fillatreau S. From the regulatory functions of B cells to the identification of cytokine-producing plasma cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2014; 28: 77–83. DOI: 10.1016/j.coi.2014.02.009.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 17.07.2023

Одобрена: 03.08.2023

Принята к публикации: 01.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ранцев, М.А. Острый постманипуляционный панкреатит после вмешательств на большом дуоденальном сосочке (экспериментальное исследование) / М.А. Ранцев, М.И. Прудков, О.Н. Чупахин // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 167–177. DOI: 10.17816/pmj405167-177

Please cite this article in English as: Rantsev M.A., Prudkov M.I., Chupakhin O.N. Acute post-manipulation pancreatitis after interventions on the major duodenal papilla (experimental study). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 167-177. DOI: 10.17816/pmj405167-177

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2023. Т. XL. № 5

Выход в свет 25.10.2023. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 18,69. Тираж 200 экз. Заказ № 226.
Свободная цена.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.