

к **100** -летию
Пермского
медицинского
журнала

юбилейный выпуск



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

6' 2023
ТОМ 40

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 40

6'2023

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

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

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Входит в базу данных

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

6'2023

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

П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский,
Г.Р. Аванесян, А.Г. Манихас, Д.А. Гранов
АНАЛИЗ СВЯЗИ МЕЖДУ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И РАКОМ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Торопова, Е.В. Бужина, И.Е. Штина, М.Н. Репецкая
УВЕЛИЧЕНИЕ ХВОСТАТОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

А.И. Малышев, Н.А. Корягина, В.С. Корягин
ОЦЕНКА ДВУХЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ
ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ
С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕРИОД
ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М.В. Якушева, А.П. Неболсина, И.П. Чарушина,
В.В. Масалев, Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, В.В. Николенько
ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ
ГЕПАТИТОМ С В ПЕРМСКОМ КРАЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.С. Карпунина, В.В. Ткаченко, Е.Н. Орехова, О.В. Соловьев
ЗНАЧИМОСТЬ ДЕПРЕССИИ И АНДРОГЕНОДЕФИЦИТА
В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А.А. Байдаров, А.С. Вронский, П.В. Лазарьков,
Н.Б. Асташина, А.А. Шамарина
СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ:
ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Б.К. Кадыралиев, В.А. Белов, В.Б. Арутюнян, А.В. Марченко,
Н.В. Кдралиева, С.Т. Энгиноев, А.Г. Кучумов
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА
БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ У ПОЖИЛЫХ
ПАЦИЕНТОВ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

П.В. Лазарьков, Е.Н. Орехова, Я.Б. Ховаева,
В.А. Белов, О.В. Соловьев
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРОКА У ДЕТЕЙ ПЕРВО-
ГО ГОДА ЖИЗНИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ
ПЕРЕГОРОДКИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В.И. Сергеевнич, В.С. Подюков, О.В. Тукачёва, О.С. Журавлев
О ПРИЧИНАХ РОСТА КОЛИЧЕСТВА СЛУЧАЕВ
ПОСМЕРТНО ДИАГНОСТИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА
В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

ORIGINAL STUDIES

5 P.A. Ponomarev, V.E. Moiseenko, A.V. Pavlovsky,
G.R. Avanesyan, A.G. Manikbas, D.A. Granov
ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN NEW-ONSET
TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PANCREATIC CANCER:
RETROSPECTIVE RESEARCH

16 E.A. Toropova, E.V. Bukina, I.E. Sbtina, M.N. Repetskaya
INCREASE IN LIVER CAUDATE LOBE AMONG CHILDREN:
CLINICAL AND LABORATORY FEATURES

24 A.I. Malisev, N.A. Koryagina, V.S. Koryagin
ASSESSMENT OF TWO-YEAR SURVIVAL RATE AFTER ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH IMPAIRED
CARBOHYDRATE METABOLISM DURING NOVEL
CORONAVIRUS INFECTION PANDEMIC

31 M.B. Yakusheva, A.P. Nebolsina, I.P. Charushina,
V.V. Masalev, N.N. Vorobyova, O.N. Sumliyaya, V.V. Nikolenko
TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C
IN PERM KRAI

LITERATURE REVIEW

40 N.S. Karpunina, V.V. Tkachenko, E.N. Orekhova, O.V. Solovyev
SIGNIFICANCE OF DEPRESSION AND ANDROGEN
DEFICIENCY IN DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL
INFARCTION IN YOUNG MALES

53 A.A. Baidarov, A.S. Vronsky, P.V. Lazarkov,
N.B. Astashina, A.M. Shamarina
SIMULATION TRAINING IN MEDICINE:
PAST, PRESENT AND FUTURE

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

61 B.K. Kadyraliev, V.A. Belov, V.B. Arutyunyan, A.V. Marchenko,
N.V. Kdraliev, S.T. Enginoyev, A.G. Kuchumov
IMMEDIATE AND MEDIUM-TERM RESULTS OF AORTIC
VALVE REPLACEMENT WITH BIOLOGICAL PROSTHESIS
IN ELDERLY PATIENTS: EXPERIENCE OF ONE
CENTER

74 P.V. Lazarkov, E.N. Orekhova, Ya.B. Khovaeva,
V.A. Belov, O.V. Soloviev
POSSIBILITIES OF PREDICTING EARLY POSTOPERATIVE
COMPLICATIONS AFTER SURGICAL CORRECTION
IN INFANTS OF THE FIRST YEAR OF LIFE WITH
VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

90 V.I. Sergevinin, V.S. Podyukov, O.V. Tukacheva, O.S. Zhuravlev
ON REASONS FOR GROWTH OF POST-MORTEM
DIAGNOSES OF TUBERCULOSIS IN RECENT
YEARS

О.Ю. Севостьянова, Т.В. Чумарная, Т.А. Обоскалова,
Н.Е. Севостьянова, А.В. Воронцова
ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
ДИСПЛАЗИЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИН СТАРШЕ
ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

М.Ю. Коберник, В.Д. Елькин, Т.Г. Седова
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ УРБАХА – ВИТЕ

А.С. Вронский, Е.А. Головачева, А.А. Оборин,
С.В. Мозговая, П.В. Лазарьков, К.В. Прохоров
СИАЛОРРЕЯ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗВИТИЯ СЛЮННОГО СВИЩА
ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ. ДИАГНОСТИ-
КА И ЛЕЧЕНИЕ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Т.В. Байдина, Т.Н. Трушников, И.Ю. Данченко
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ ПРИ ВЫСОКОАГРЕССИВНОМ
РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ У ПАЦИЕНТА С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АУТОИММУННОМУ
ПРОЦЕССУ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

С.Н. Стяжкина, Д.В. Зайцев, М.Н. Климентов, В.В. Ларин,
М.А. Гасанова, М.И. Чакмина
БОЛЕЗнь КАРОЛИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ
ХОЛАНГИОГЕННЫМИ АБСЦЕССАМИ ЛЕВОЙ ДОЛИ
ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

С.А. Заморина, М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, В.В. Власова,
А.В. Любимов, Н.П. Логинова, Ю.А. Чарушина,
Н.В. Чемурзиева, М.Б. Раев
ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО
β1-ГЛИКОПРОТЕИНА НА УРОВЕНЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
И ЛОКАЛЬНЫХ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ
У КРЫС WISTAR ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

В.Ю. Мишланов, В.А. Черешнев, Г.П. Вдовина,
А.А. Бурлуцкая, А.Л. Зуев, Е.П. Кошурникова,
В.В. Емелькина, В.А. Самарцев, В.А. Гаврилов
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НОВОГО МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ И КОЖИ

ПАМЯТНАЯ ДАТА

И.В. Фельдблюм, Е.В. Гореликова, В.И. Сергеевнин,
Н.В. Исаева, М.Ю. Девятков, М.Г. Меньшикова,
С.Д. Новгородова, И.А. Окунева
К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
АННЫ ТИМОФЕЕВНЫ ФАЙДЫШ

Ю.А. Уточкин, А.А. Федорова
К 125-ЛЕТИЮ ОСНОВАНИЯ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО
ИНСТИТУТА ПЕРМСКОГО ГУБЕРНСКОГО ЗЕМСТВА

И.А. Баландина, О.В. Лебединская
УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ И РУКОВОДИТЕЛЬ САМОЙ БОЛЬШОЙ
КАФЕДРЫ АНАТОМИИ В СССР: К 100-ЛЕТИЮ
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА Е.Н. ОЛЕНОВОЙ
(14.04.1923–16.10.2001)

М.И. Давидов
ПО СТРАНИЦАМ ПЕРВЫХ НОМЕРОВ «ПЕРМСКОГО
МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»: К 100-ЛЕТИЮ ЭТОГО
АВТОРИТЕТНОГО РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ИЗДАНИЯ

96 О.Ю. Sevostyanova, T.V. Chumarnaya, T.A. Oboskalova,
N.E. Sevostyanova, A.V. Vorontsova
DYNAMICS OF BENIGN MAMMARY DYSPLASIA
INCIDENCE IN WOMEN OVER THE WORKING AGE
AT REGIONAL LEVEL

CLINICAL CASE

107 M.Yu. Kobernik, V.D. Elkin, T.G. Sedova
A CLINICAL CASE OF URBACH-WIETHE DISEASE

114 A.S. Vronsky, E.A. Golovacheva, A.A. Oborin,
S.V. Mozgovaya, P.V. Lazarkov, K.V. Prokhorov
SIALORRHOEA DUE TO DEVELOPMENT OF SALIVARY
FISTULA AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY.
DIAGNOSTICS AND TREATMENT. A CLINICAL CASE

120 T.V. Baidina, T.N. Trushnikova, I.Yu. Danchenko
THERAPEUTIC OPTIONS IN A PATIENT WITH HIGHLY
AGGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS AND GENETIC
PREDISPOSITION TO AUTOIMMUNE PROCESS:
A CLINICAL CASE

128 S.N. Styazbkina, D.V. Zaitsev, M.N. Klimentov, V.V. Larin,
M.A. Gasanova, M.I. Chakmina
CAROLI'S DISEASE WITH MULTIPLE CHOLANGIOGENIC
ABSCESSSES OF LEFT LIVER LOBE: A CLINICAL CASE

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

135 S.A. Zamorina, M.S. Bochkova, V.P. Timganova, V.V. Vlasova,
A.V. Lyubimov, N.P. Loginova, Yu.A. Charusbina,
N.V. Chemurzieva, M.B. Rayev
EFFECT OF PEPTIDES OF TROPHOBLASTIC β1 GLYCOPROTEIN
ON PERIPHERAL AND LOCAL T-REGULATORY
LYMPHOCYTES LEVEL IN WISTAR RATS WITH
ALLOGENEOUS BONE MARROW CELL
TRANSPLANTATION

148 V.Yu. Mishlanov, V.A. Chereshevnev, G.P. Vdovina,
A.A. Burlutskaya, A.L. Zuev, E.P. Kosburnikova,
V.V. Emelkina, V.A. Samaritsev, V.A. Gavrilov
EXPERIMENTAL STUDIES OF EFFECTIVENESS OF A NEW
MINERAL COMPLEX FOR REGENERATION OF EPITHELIAL
TISSUES AND SKIN

MEMORIAL DATE

158 I.V. Feldblum, E.V. Gorelikova, V.I. Sergevnnin, N.V. Isaeva,
M.Yu. Devyatkov, M.G. Menshikova, S.D. Novgorodova,
I.A. Okuneva
PROFESSOR ANNA TIMOFEEVNA FAIDYSH:
THE 110th ANNIVERSARY OF HER BIRTH

162 Y.A. Utchkin, A.A. Fedorova
ON THE 125th ANNIVERSARY OF FOUNDATION OF BACTE-
RIOLOGICAL INSTITUTE OF PERM PROVINCIAL ZEMSTVO

165 I.A. Balandina, O.V. Lebedinskaya
SCIENTIST, TEACHER AND HEAD OF THE LARGEST DEPART-
MENT OF ANATOMY IN THE USSR: PROFESSOR
E.N. OLENYOVA – 100th ANNIVERSARY OF HER BIRTH
(14.04.1923–16.10.2001)

168 M.I. Davidov
REVIEWING THE PAGES OF THE FIRST ISSUES
OF «PERM MEDICAL JOURNAL»: 100th ANNIVERSARY
OF THIS AUTHORITATIVE RUSSIAN SCIENTIFIC EDITION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-006.6

DOI: 10.17816/pmj4065-15

АНАЛИЗ СВЯЗИ МЕЖДУ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**П.А. Пономарев^{1*}, В.Е. Моисеенко^{1,2}, А.В. Павловский¹,
Г.Р. Аванесян³, А.Г. Манихас¹, Д.А. Гранов^{1,2}**

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

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

*³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Российская Федерация*

© Пономарев П.А., Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Аванесян Г.Р., Манихас А.Г., Гранов Д.А., 2023

тел. +7 953 350 22 33

e-mail: surgepon@gmail.com

[Пономарев П.А. (*контактное лицо) – хирург, онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Моисеенко В.Е. – кандидат медицинских наук, хирург, онколог отделения хирургии № 2, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии, старший лаборант кафедры радиологии и хирургических технологий; Павловский А.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, хирург, онколог отделения хирургии № 2; Аванесян Г.Р. – студент педиатрического факультета; Манихас А.Г. – доктор медицинских наук, хирург, онколог, заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии; Гранов Д.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий].

© Ponomarev P.A., Moiseenko V.E., Pavlovsky A.V., Avanesyan G.R., Manikhas A.G., Granov D.A., 2023

tel. +7 953 350 22 33

e-mail: surgepon@gmail.com

[Ponomarev P.A. (*contact person) – surgeon, oncologist, postgraduate student, Department of Radiology, Surgery and Oncology; Moiseenko V.E. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist of the Surgery Unit № 2, Associate Professor of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, senior laboratory assistant of the Department of Radiology and Surgical Technologies; Pavlovsky A.V. – MD, PhD, Professor of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, surgeon, oncologist of the Surgery Unit № 2; Avanesyan G.R. – student, Pediatric Faculty; Manikhas A.G. – MD, PhD, surgeon, oncologist, Head of the Department of Radiology, Surgery and Oncology; Granov D.A. – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Chief Scientist, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies].

ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN NEW-ONSET TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PANCREATIC CANCER: RETROSPECTIVE RESEARCH

P.A. Ponomarev^{1*}, V.E. Moiseenko^{1,2}, A.V. Pavlovsky¹,

G.R. Avanesyan³, A.G. Manikbas¹, D.A. Granov^{1,2}

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

²I.P. Pavlov First State Medical University of St.-Petersburg,

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать связь впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа с развитием рака поджелудочной железы.

Рак поджелудочной железы характеризуется крайне неудовлетворительным прогнозом, несмотря на развитие технологий лечения данной патологии. Более чем у 80 % пациентов на момент первичного обращения за медицинской помощью заболевание представлено местнораспространенной или метастатической стадией. Применяемые в настоящее время методы лечения данной нозологии проявляют наибольшую эффективность при ранних стадиях болезни. Отсутствие характерной клинической, инструментальной и лабораторной симптоматики, а также организационных мер по раннему выявлению данной неоплазии создает определенные трудности для эффективного лечения. Сахарный диабет 2-го типа, вероятно, является одним из факторов риска развития рака поджелудочной железы. Эпидемиологические исследования показали, что впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа связан с 1,5–2,0-кратным увеличением риска развития рака поджелудочной железы у пациентов старше 50 лет. Предполагается, что резистентность к инсулину и связанная с ней гипергликемия, гиперинсулинемия и воспаление являются основными механизмами, способствующими развитию рака поджелудочной железы, связанного с диабетом. Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа может выступать доклиническим признаком рака поджелудочной железы, а пациенты с впервые выявленным диабетом могут составлять популяцию, у которой рак поджелудочной железы может быть обнаружен на ранней стадии, что значительно улучшит результаты лечения данной нозологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с подтвержденным диагнозом рака поджелудочной железы, проходивших лечение в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ в период с 2019 по 2022 г. В качестве источника информации использовали данные медицинской документации карт стационарного и амбулаторного лечения. Всего были изучены данные 203 человек: морфологически подтвержденная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы была у 172 больных (группа I), у 31 пациента образования поджелудочной железы имели другую гистологическую структуру: ацинарная карцинома, нейроэндокринные опухоли (группа II). Из группы I были исключены 8 пациентов без сахарного диабета, которые принимали лекарственные препараты, оказывающие влияние на уровень глюкозы крови. Проведен анализ частоты встречаемости сахарного диабета 2-го типа в группах, далее произведена оценка статистической значимости при помощи расчета точного критерия Фишера. Группа I проанализирована по полу и возрасту, далее пациенты из группы I в возрасте 50–75 лет были разделены на три подгруппы, в зависимости от гликемического профиля: 1) больные, длительно страдающие сахарным диабетом 2-го типа (анамнез более 3 лет); 2) больные с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (анамнез менее 3 лет); 3) пациенты без нарушений метаболизма глюкозы. В подгруппе больных с длительным анамнезом сахарного диабета 2-го типа дополнительно оценивался факт декомпенсации заболевания.

Результаты. Сахарный диабет 2-го типа чаще встречался у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы ($p < 0,01$, точный критерий Фишера $p = 0,0012$), чем при других новообразованиях поджелудочной железы. Возраст пациентов в группе I варьировался от 36 до 81 лет. Средний возраст мужчин составил $61 \pm 8,5$ года. Средний возраст женщин – $58,9 \pm 8,2$ года. Среди пациентов группы I в возрасте 50–75 лет впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа встречался у 78 человек (68,4 %), сахарный диабет 2-го типа с анамнезом более 3 лет выявлен у 19 (16,6 %) человек, отсутствие нарушений

метаболизма глюкозы наблюдалось у 17 (14 %) больных. Из 19 пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета 2-го типа (более 3 лет) декомпенсация в виде нарушения гликемического контроля наблюдалась у 12 (63,2 %) больных перед установлением диагноза рака поджелудочной железы, у 7 (36,8 %) признаков декомпенсации течения сахарного диабета 2-го типа не зарегистрировано.

Выводы. Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа встречался у 78 (64,4 %) пациентов старше 50 лет, страдающих протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения исследований для выделения пациентов в возрасте 50–70 лет с впервые выявленным сахарным 2-го типа в группу риска развития рака поджелудочной железы и направленного обследования данного контингента на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Требуется дальнейшее проведение ретроспективных, а также проспективных многоцентровых исследований связи впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа и риска развития рака поджелудочной железы.

Ключевые слова. Рак поджелудочной железы, раннее выявление, сахарный диабет.

Introduction. Pancreatic cancer is characterized by an extremely unsatisfactory prognosis, despite the development of technologies for the treatment of this pathology. In more than 80 % of patients at the time of the initial request for medical care, the disease is represented by a locally advanced or metastatic stage. Currently used methods of treatment of this nosology are most effective at the early stages of the disease. The absence of characteristic clinical, instrumental and laboratory symptoms, as well as organizational measures for the early detection of this neoplasia creates certain difficulties for effective treatment. Type 2 diabetes is probably one of the risk factors for the development of pancreatic cancer. Epidemiological studies have shown that newly diagnosed type 2 diabetes is associated with a 1.5–2.0-fold increased risk of developing pancreatic cancer in patients over 50 years of age. Insulin resistance and its associated hyperglycemia, hyperinsulinemia, and inflammation are thought to be the main mechanisms contributing to the development of diabetes-related pancreatic cancer. New-onset type 2 diabetes mellitus may be a preclinical sign of pancreatic cancer, and patients with newly diagnosed diabetes may constitute a population in which pancreatic cancer can be detected at an early stage, that will significantly improve the results of treatment.

Objective. To analyze the relationship between new-onset type 2 diabetes mellitus and the development of pancreatic cancer.

Material and methods. A retrospective analysis of the medical records of patients with a confirmed diagnosis of pancreatic cancer, who were treated at the Academician A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies from 2019 to 2022, was carried out. As a source of information, data from medical records of inpatient and outpatient treatment cards were used. In total, the data of 203 persons were studied: morphologically confirmed pancreatic ductal adenocarcinoma was diagnosed in 172 patients (group I), in 31 patients pancreatic tumors had a different histological structure: acinar carcinoma, neuroendocrine tumors (group II). Group I excluded 8 patients without diabetes mellitus who were taking medications, which affect the blood glucose levels. The frequency of occurrence of type 2 diabetes mellitus in the groups was analyzed and then the statistical significance was assessed using the calculation of Fisher's exact test. Group I was analyzed by sex and age, then patients from group I aged 50–75 years were divided into 3 subgroups depending on the glycemic profile: 1) patients with long-term type 2 diabetes mellitus (anamnesis more than 3 years); 2) patients with new-onset type 2 diabetes mellitus (anamnesis less than 3 years); 3) patients without disorders of glucose metabolism. In the subgroup of patients with a long history of type 2 diabetes mellitus, the fact of disease decompensation was additionally assessed.

Results. Type 2 diabetes mellitus was more common in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma ($p < 0.01$, Fisher's exact test $p = 0.0012$) than in other pancreatic neoplasms. The age of patients in group I ranged from 36 to 81 years. The average age of men was 61 ± 8.5 years. The average age of women was 58.9 ± 8.2 years. Among patients of group I aged 50–75 years, new-onset type 2 diabetes mellitus occurred in 78 (68.4 %) persons, type 2 diabetes mellitus with an anamnesis of more than 3 years was detected in 19 (16.6 %) patients, normal metabolism of glucose was observed in 17 (14 %) patients. Of 19 patients with a long anamnesis of type 2 diabetes mellitus (more than 3 years), decompensation in the form of impaired glycemic control was observed in 12 (63.2 %) patients before the diagnosis of pancreatic cancer, in 7 (36.8 %) patients no signs of decompensation of the course of type 2 diabetes mellitus were registered.

Conclusions. New-onset type 2 diabetes mellitus occurred in 78 (64.4 %) patients over 50 years of age with pancreatic ductal adenocarcinoma. The data obtained indicate the feasibility of conducting studies to identify patients aged 50–70 years with newly diagnosed type 2 diabetes in the risk group for the development of pancreatic cancer and examine this contingent at the stage of primary health care. Further retrospective as well as prospective multicenter studies on the association between newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and the risk of developing pancreatic cancer are required.

Keywords. Pancreatic cancer, early diagnosis, diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

По данным международного аналитического сервиса онкологической заболеваемости Globocan, рак поджелудочной железы (РПЖ) в 2020 г. впервые установлен у 495 773 больных, что составило 2,6 % от мировой онкологической заболеваемости. На РПЖ приходится 466 003 смерти, что делает его седьмой по значимости причиной смерти от онкологического заболевания среди обоих полов [1]. Основным морфологическим типом среди злокачественных образований поджелудочной железы (ЗНО ПЖ) является протоковая аденокарцинома (ПАПЖ), которая составляет до 90 % всех случаев заболевания [2].

В Российской Федерации в 2021 г. диагноз РПЖ был впервые установлен у 19 106 больных, что составило 3,3 % в структуре онкологической патологии. Средний возраст больных, страдающих РПЖ, – 68,7 года. Удельный вес смертности от РПЖ в 2021 г. составил 7,2 % [3]. Данная локализация отличается одним из наиболее неблагоприятных прогнозов, что во многом обусловлено выявлением на поздних стадиях, несмотря на развитие и совершенствование диагностических возможностей лечебно-профилактических учреждений [4; 5]. Согласно данным, представленным в литературе, более чем у 80 % пациентов с РПЖ при первичном обращении заболевание было представлено III или IV стадией, в то время как удельный вес больных с I и II стадиями составил 6,6 и 15,2 % соответственно [6]. По данным литературы пятилетняя выживаемость больных

РПЖ составляет 29 % для I стадии, 11 % – для II–III стадии и менее 3 % для IV стадии [7; 8].

Учитывая крайне негативный прогноз РПЖ, в литературе активно обсуждаются проблемы раннего выявления данной нозологии. В настоящее время среди лабораторных маркеров, которые применяются в раннем выявлении РПЖ, наибольшим клиническим значением обладает углеводный антиген СА19-9 – онкомаркер, чувствительность и специфичность которого достигает 60 и 90 % соответственно. Однако высокие значения этого маркера могут наблюдаться при других заболеваниях (например, при раке толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциноме, хроническом панкреатите и др.), что не позволяет использовать его в ранней диагностике РПЖ повсеместно [9]. Различными авторами предлагаются методики, позволяющие определять мутации в генах опухолевой супрессии K-RAS в панкреатическом соке у пациентов с подозрением на РПЖ, однако, по предварительным оценкам, – чувствительность для ПАПЖ составляет около 25 %, специфичность – 13 %. Полученные данные не позволяют предложить данный метод к рутинному использованию [10]. Предпринимаются попытки исследовать циркулирующие опухолевые ДНК и микроРНК, которые могут быть специфичными для РПЖ и потенциально могут определяться в плазме крови и пробах мочи у пациентов на ранних стадиях заболевания, однако сложность выполнения и неоднозначные результаты данного метода также не позволяют применять его при рутинном обследовании пациентов с целью выявления РПЖ на ранних стадиях [11; 12].

В качестве стандартных инструментальных методов диагностики ЗНО ПЖ используются: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эндоскопическое УЗИ с биопсией, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) панкреатобилиарной зоны [13]. УЗИ применяется в качестве рутинного метода визуализации, при помощи которого возможно выявить образование в ПЖ, оценить его размеры и структуру, определить наличие метастазов – чувствительность и специфичность для трансабдоминального УЗИ составляют 75–90 и 90–99 % соответственно и зависят от индекса массы тела (ИМТ) пациента, наличия газа в поперечной ободочной кишке, а также от опыта врача, выполняющего исследование. МСКТ с двухфазным протоколом исследования является золотым стандартом в диагностике РПЖ, данный метод позволяет визуализировать образование, его структуру и форму, оценить распространенность процесса и резектабельность – чувствительность и специфичность для РПЖ составляют 81 и 43 % соответственно. Использование МРТ панкреатобилиарной зоны в качестве диагностического инструмента показывает несколько лучшие результаты в сравнении с МСКТ: чувствительность и специфичность данного метода 89 и 63 % соответственно. Однако МСКТ и МРТ применяются для дообследования пациентов, у которых уже имеются клинические проявления РПЖ, что обычно свидетельствует о поздних стадиях заболевания. Наибольшей диагностической точностью обладает эндоУЗИ поджелудочной железы с биопсией, чувствительность и специфичность которого составляет 97 и 90 % соответственно, но поскольку это инвазивный метод, он применяется в качестве уточняющего исследования и не используется для раннего выявления [14].

Учитывая различные ограничения существующих диагностических методов, некоторыми исследователями была предпринята попытка выделить клинико-anamnestические особенности течения РПЖ на ранних стадиях – неоднократно встречались сообщения о взаимосвязи между сахарным диабетом (СД) 2-го типа и РПЖ [15–23]. По данным различных источников, до 75 % пациентов на момент установления диагноза имеют в анамнезе СД 2-го типа [16; 17].

S.T. Chari et al. провели ретроспективное многоцентровое когортное исследование, в котором проанализировали медицинскую документацию 2122 пациентов в возрасте старше 50 лет с установленным диагнозом СД 2-го типа, у 18 из них (0,85 %) был обнаружен РПЖ, однако одним из ограничений данного исследования было отсутствие дифференциации пациентов на группы в зависимости от гликемического профиля [18].

Согласно результатам зарубежных исследований, опубликованных в последующие годы: у пациентов, страдающих РПЖ, в большинстве случаев СД 2-го типа был впервые выявленным [17–20]. Многие авторы отмечали, что наибольшая вероятность обнаружить РПЖ наблюдается у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (ВВСД) 2-го типа в возрасте старше 50 лет [19–21]. По данным, которые были опубликованы Р.А. Hart, больные с ВВСД 2-го типа составляют около 1 % от всех пациентов, страдающих СД 2-го типа в возрасте старше 50 лет [22].

Манифестация СД 2-го типа у лиц в возрасте старше 50 лет, определяемая по уровню глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л в случайном анализе при наличии классических призна-

ков гипергликемии, или уровню гликированного гемоглобина $HbA1C \geq 6,5\%$, интерпретируется как ВВСД 2-го типа и может являться ранним проявлением РПЖ [23].

В настоящее время отсутствуют организационные мероприятия, нацеленные на раннее выявление РПЖ. Для реализации таких программ целесообразно формировать группы высокого риска среди населения для направленного обследования. Одним из возможных путей решения является выделение группы высокого риска на основании клинико-анамнестических данных, в том числе возраста и диагноза ВВСД 2-го типа.

Цель исследования – анализ связи впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа и развития рака поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с установленным диагнозом ЗНО ПЖ, проходивших лечение в период с 2019 по 2022 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ. Всего были изучены данные 203 человек: морфологически подтвержденная ПАПЖ была у 172 больных (группа I), у 31 пациента образования ПЖ имели другую гистологическую структуру (группа II). Из группы I были исключены 8 пациентов без СД 2-го типа, которые принимали лекарственные препараты, способные вызвать гипергликемию. Проведен анализ частоты встречаемости СД 2-го типа в группах, далее произведена оценка статистической значимости при помощи расчета точного критерия Фишера. Группа I проанализирована по полу и возрасту, для определения однородности вариационных рядов произведен расчет значения среднего квадратического отклонения (значения отображены в виде $M \pm 1\sigma$). Пациенты из группы I в возрасте 50–75 лет

были разделены на три подгруппы в зависимости от гликемического профиля: 1) больные, длительно страдающие СД 2-го типа (анамнез более 3 лет); 2) больные с ВВСД 2-го типа (анамнез менее 3 лет); 3) пациенты без нарушений метаболизма глюкозы. В подгруппе больных с длительным анамнезом СД 2-го типа дополнительно оценивался факт декомпенсации заболевания.

Диагноз СД 2-го типа устанавливался на основании клинических рекомендаций сообщества эндокринологов ADA (American Diabetes Association) от 2020 г. [22]. В случаях, когда гипергликемия была выявлена впервые на этапе госпитализации в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, пациентам выполняли несколько последовательных анализов цельной капиллярной крови для определения концентрации глюкозы. Далее больные были консультированы эндокринологом, который устанавливал диагноз ВВСД 2-го типа при наличии всех диагностических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологически подтвержденная ПАПЖ была у 172 больных (группа I), у 31 пациента образования ПЖ имели другую гистологическую структуру (нейроэндокринный рак, ацинарная карцинома) (группа II). Из группы I исключены 8 пациентов, которые принимали лекарственные препараты, способные вызвать гипергликемию. Таким образом в группу I вошли 164 пациента.

Проведен анализ частоты встречаемости нарушений метаболизма глюкозы (гипергликемия) у пациентов: в группе I выявлены у 139 человек, в группе II – у 16. Далее произведена оценка статистической значимости наблюдения путем расчета точного критерия Фишера, данные для расчета представлены в табл. 1. Согласно полученным результатам, гипергликемия статистически

значимо чаще встречалась у пациентов с ПАПЖ ($p = 0,00012$).

Таблица 1

Данные для расчета точного критерия Фишера

Группа	Гипергликемия	Нормогликемия	Всего
I	139	25	164
II	16	15	31
Всего	155	40	195

Группа I проанализирована по полу и возрасту, результаты представлены в табл. 2. Возраст варьировался от 36 до 81 лет. Средний возраст мужчин составил $61 \pm 8,5$ года, женщин – $58,9 \pm 8,2$ года. Таким образом, большинство больных, страдающих РПЖ, – пациенты в возрасте от 50 до 75 лет ($n = 114$). Полученные нами результаты соотносятся со статистическими данными, которые представлены в исследованиях Н. Sung et al., А.Д. Каприна и соавт., В.Е. Моисеенко и соавт. [1; 3; 6].

Таблица 2

Распределение пациентов I группы по полу и возрасту, $n = 164$

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
30–39	3	4
40–49	11	12
50–59	29	22
60–69	25	19
70–79	20	14
80 и старше	3	2
Всего, n (%)	91 (55,49)	73 (44,51)

На рис. 1 представлено распределение больных из группы I в возрасте 50–75 лет ($n = 114$) в зависимости от гликемического профиля: сформировано три подгруппы в зависимости от наличия у пациента нарушений метаболизма глюкозы (гипергликемии) и временного интервала с момента их появления. ВВСД 2-го типа встречался у 78 (68,4 %) пациентов, СД 2-го типа с анамнезом более

3 лет зарегистрирован у 19 (16,7 %) больных, в то время как отсутствие нарушений метаболизма глюкозы наблюдалось у 17 (14,9 %) исследуемых.

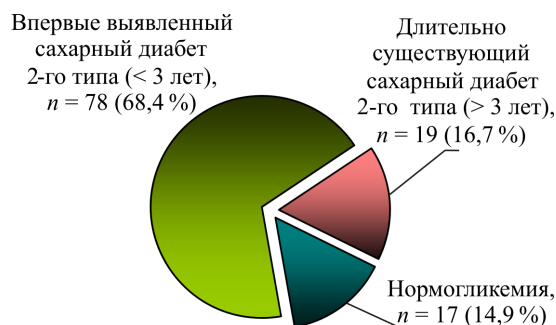


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от гликемического профиля

На рис. 2 представлено распределение пациентов с длительным анамнезом СД 2-го типа: из 19 больных декомпенсация в виде нарушения гликемического контроля с необходимостью коррекции терапии (например, добавление в схему лечения препаратов инсулина) наблюдалась у 12 (63,2 %) человек перед установлением диагноза РПЖ, у 7 (36,8 %) признаков декомпенсации течения СД 2-го типа не зарегистрировано.

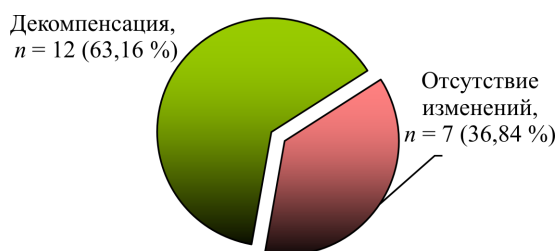


Рис. 2. Распределение пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета 2-го типа (более 3 лет) в зависимости от наличия нарушений гликемического контроля перед установлением диагноза рака поджелудочной железы

Проведенный нами анализ указывает, что ВВСД 2-го типа у лиц старше 50 лет ассоциирован с развитием РПЖ, поскольку среди

97 пациентов из группы I, которые имели нарушения гликемического обмена, ВВСД 2-го типа обнаружен у 78 (68,8 %) больных. Полученные данные, свидетельствуют, что декомпенсация длительно существующего СД 2-го типа, которая проявляется нарушением гликемического контроля и необходимостью коррекции терапии, также может являться ранним проявлением РПЖ.

На сегодняшний день представление о симптомокомплексе, который характеризует клиническую картину РПЖ, а именно развитие у пациента механической желтухи, появление болей в эпигастральной области, прогрессирующее снижение массы тела, — является устоявшейся концепцией, однако, по современным взглядам, появление такой симптоматики свидетельствует о поздней стадии заболевания и невозможности радикального лечения в 85 % случаев [4]. В связи с этим рядом исследователей были предприняты попытки выделить клинико-анамнестические особенности, которые могли бы быть проявлением болезни до развития основной клинической картины. Некоторые авторы отметили взаимосвязь РПЖ и СД 2-го типа, в результате чего был обозначен вектор дальнейших исследований в этом направлении.

Интерпретация результатов немногочисленных исследований демонстрирует, что ВВСД 2-го типа может являться ранним проявлением РПЖ [17–22]. А. Sharma и S.T. Chari в рамках обсуждения результатов исследований консорциума по изучению СД 2-го типа и РПЖ неоднократно указывали на необходимость стратификации пациентов в зависимости от наличия факторов риска с целью выделения групп высокого риска, поскольку скрининг этого заболевания на сегодняшний день невозможен [23; 24].

В настоящее время не разработано организационных мер, направленных на раннее выявление РПЖ. Для реализации

таких программ целесообразно формировать группы высокого риска среди населения для направленного обследования. К факторам, которые позволят отнести пациента к группе высокого риска РПЖ, согласно результатам, которые были получены нами в ходе исследования, а также данным, представленным в мировой литературе, наряду с курением, ожирением и наличием отягощенного семейного анамнеза, относятся: возраст пациента 50–75 лет, ВВСД 2-го типа в возрасте старше 50 лет, декомпенсация длительно существующего СД 2-го типа (анамнез более 3 лет) в виде нарушения гликемического контроля [17–20].

Выводы

1. Нарушения метаболизма глюкозы статистически чаще встречается у пациентов с ПАПЖ, чем при других ЗНО ПЖ.
2. ВВСД 2-го типа у пациентов старше 50 лет или декомпенсация длительно существующего СД 2-го типа могут являться ранними проявлениями РПЖ.
3. В рамках раннего выявления РПЖ необходимо выделять группу пациентов, требующую направленного обследования.

Библиографический список

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 3: 209–249.
2. *McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S.* Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018; 24 (43): 4846–4861.
3. *Капурин А.Д., Старинский В.В., Шахзодова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и

смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2022; 252.

4. Циммерман Я.С. Рак поджелудочной железы: Terra incognita современной гастроэнтерологии. Клиническая медицина 2015; 10: 5–13.

5. Mizrabi J.D., Surana R., Valle J.W., Shroff R.T. Pancreatic cancer. Lancet 2020; 395 (10242): 2008–2020.

6. Мусеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Додонова И.В., Хижа В.В., Язенок А.В., Яковенко Т.В. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2021; 2: 155–164.

7. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70: 7–30.

8. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Löhr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., Van Laethem J.L., Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. Pancreatology 2015; 1: 8–18.

9. Fabrmann J.F., Schmidt C.M., Mao X. et al. Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection. Gastroenterology 2021; 160 (4): 1373–1383.

10. Patel N., Petrinic T., Silva M., Soonawalla Z., Reddy S., Gordon-Weeks A. The Diagnostic Accuracy of Mutant KRAS Detection from Pancreatic Secretions for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2020; 12: 2353.

11. Fu R.B., Chen X., Chen Y., Ye Q.H., Yang B., Shao Q., Zhu J.H. Research progress on microRNAs as molecular markers in pancreatic cancer: a narrative review. J Gastrointest Oncol. 2022; 13 (4): 2048–2056.

12. Campos-Carrillo A., Weitzel J.N., Saboo P. et al. Circulating tumor DNA as an early cancer detection tool. Pharmacol Ther. 2020; 207: 107458.

13. Pereira S.P. et al. Early detection of pancreatic cancer. The Lancet. Gastroenterology & hepatology 2020; 5 (7): 698–710.

14. Costache M.I. et al. Which is the Best Imaging Method in Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis and Staging – CT, MRI or EUS? Current health sciences journal 2017; 43 (2): 132–136.

15. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takatori K. Pancreatic cancer. Lancet 2016; 388: 73–85.

16. De Souza A., Irfan K., Masud F., Saif M.W. Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. JOP 2016; 2: 144–148.

17. Li Y., Bian X., Wei S., He M., Yang Y. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence. Cancer Manag Res. 2019; 11: 8257–8268.

18. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., Ransom J., de Andrade M., Petersen G.M. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129 (2): 504–511.

19. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. Cancer Causes Control. 2011; 2: 189–197.

20. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S.T., Abbruzzese J.L. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. Diabetes 2017; 5: 1103–1110.

21. Aggarwal G., Rabe K.G., Petersen G.M., Chari S.T. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. Pancreatology 2012; 12: 156–161.

22. Hart P.A., Chari S.T. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17: 36–38.

23. American Diabetes Association 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes care. 2020; 43: 14–31.

24. Sharma A., Kandlakunta H., Nagpal S.J.S., Feng Z., Hoos W., Petersen G.M., Chari S.T. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155: 730–739.

25. US Preventive Services Task Force, Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Curry S.J., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 5: 438–444.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 3: 209–249.
2. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018; 24 (43): 4846–4861.
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzodova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022; 252 (in Russian).
4. Tsimmerman Ya.S. Pancreatic cancer: terra incognita in modern gastroenterology. *Klinicheskaya meditsina* 2015; 10: 5–13 (in Russian).
5. Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., Shroff R.T. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395 (10242): 2008–2020.
6. Moiseenko V.E., Pavlovskiy A.V., Granov D.A., Kochorova L.V., Dodonova I.V., Khizba V.V., Yazenok A.V., Yakovenko T.V. Analysis of statistics of indicators of the population of St. Petersburg, detection of malignant neoplasms of the pancreas. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* 2021; 2: 155–164 (in Russian).
7. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7–30.
8. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Löhr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., Van Laethem J.L., Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2015; 1: 8–18.
9. Fabrmann J.F., Schmidt C.M., Mao X. et al. Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection. *Gastroenterology* 2021; 160 (4): 1373–1383.
10. Patel N., Petrinic T., Silva M., Soonawalla Z., Reddy S., Gordon-Weeks A. The Diagnostic Accuracy of Mutant KRAS Detection from Pancreatic Secretions for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2353.
11. Fu R.B., Chen X., Chen Y., Ye Q.H., Yang B., Shao Q., Zhu J.H. Research progress on microRNAs as molecular markers in pancreatic cancer: a narrative review. *J Gastrointest Oncol.* 2022; 13 (4): 2048–2056.
12. Campos-Carrillo A., Weitzel J.N., Saboo P. et al. Circulating tumor DNA as an early cancer detection tool. *Pharmacol Ther.* 2020; 207: 107458.
13. Pereira S.P. et al. Early detection of pancreatic cancer. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology* 2020; 5 (7): 698–710.
14. Costache M.I. et al. Which is the Best Imaging Method in Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis and Staging - CT, MRI or EUS? *Current health sciences journal* 2017; 43 (2): 132–136.
15. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takaoiri K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73–85.
16. De Souza A., Irfan K., Masud F., Saif M.W. Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. *JOP* 2016; 2: 144–148.
17. Li Y., Bian X., Wei S., He M., Yang Y. The relationship between pancreatic cancer and

type 2 diabetes: cause and consequence. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 8257–8268.

18. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., Ransom J., de Andrade M., Petersen G.M. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 504–511.

19. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2011; 2: 189–197.

20. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S.T., Abbruzzese J.L. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes* 2017; 5: 1103–1110.

21. Aggarwal G., Rabe K.G., Petersen G.M., Chari S.T. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatol* 2012; 12: 156–161.

22. Hart P.A., Chari S.T. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 36–38.

23. American Diabetes Association 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards

of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care.* 2020; 43: 14–31.

24. Sharma A., Kandlakunta H., Nagpal S.J.S., Feng Z., Hoos W., Petersen G.M., Chari S.T. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155: 730–739.

25. US Preventive Services Task Force, Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Curry S.J., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 5: 438–444.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 07.07.2023

Одобрена: 03.08.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ связи между впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и раком поджелудочной железы: ретроспективное исследование / П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, Г.Р. Аванесян, А.Г. Манихас, Д.А. Гранов// Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 5–15. DOI: 10.17816/pmj4065-15

Please cite this article in English as: Ponomarev P.A., Moiseenko V.E., Pavlovsky A.V., Avanesyan G.R., Manikhas A.G., Granov D.A. Analysis of association between new-onset type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer: retrospective research. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 5-15. DOI: 10.17816/pmj4065-15

Научная статья

УДК 616-079.1: 612.359.1: 616-053.2

DOI: 10.17816/pmj40616-23

УВЕЛИЧЕНИЕ ХВОСТАТОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Е.А. Торопова^{1*}, Е.В. Букина¹, И.Е. Штина², М.Н. Репецкая¹

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

²Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Российская Федерация

INCREASE IN LIVER CAUDATE LOBE AMONG CHILDREN: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES

E.A. Toropova^{1*}, E.V. Bukina¹, I.E. Shtina², M.N. Repetskaya¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

Цель. Выявить наличие клинко-лабораторных особенностей у детей и подростков с увеличением хвостатой доли печени по данным ультразвукового исследования.

Материалы и методы. В группу наблюдения вошло 37 детей и подростков с увеличенной ХД печени в возрасте $8,1 \pm 0,67$ года, в группу сравнения – 38 детей и подростков в возрасте $9,2 \pm 0,68$ года. Выполнен сравнительный анализ данных анамнеза, жалоб, объективного осмотра, лабораторного и ультразвукового обследования.

Результаты. Увеличение размеров хвостовой доли печени выявляли с равной частотой у детей обоих полов ($p = 0,51$) без связи с возрастом ($p = 0,18$). Специфических жалоб, характерных для увеличения размеров хвостовой доли печени, не получено. У детей с увеличенной хвостовой доли печени статистически значимо чаще регистрировали ожирение ($p = 0,034$), диффузные изменения поджелудочной железы ($p = 0,01$), повышение активности АСТ и ГГТ ($p = 0,025$) и более высокое среднее содержание лейкоцитов в крови ($p = 0,04$).

© Торопова Е.А., Букина Е.В., Штина И.Е., Репецкая М.Н., 2023

e-mail: toropova.ea@mail.ru

тел. +7 922 360 00 82

[Торопова Е.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета; Букина Е.В. – доцент кафедры детских болезней лечебного факультета; Штина И.Е. – заведующая лабораторией; Репецкая М.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета].

© Toropova E.A., Bukina E.V., Shtina I.E., Repetskaya M.N., 2023

tel. +7 922 360 00 82

e-mail: toropova.ea@mail.ru

[Toropova E.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Children's Diseases, Faculty of Medicine; Bukina E.V. – Associate Professor, Department of Children's Diseases, Faculty of Medicine; Shtina I.E. – Head of the Laboratory; Repetskaya M.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Faculty of Medicine].

Выводы. Изолированное увеличение хвостовой доли печени требует от врача-клинициста более детальной оценки состояния печени и общего здоровья ребенка.

Ключевые слова. Хвостатая доля печени, ультразвуковое исследование, лабораторное обследование; дети и подростки.

Objective. To identify the presence of clinical and laboratory features in children and adolescents with an increase in the caudate lobe of the liver according to ultrasound data.

Materials and methods. The observation group included 37 children and adolescents with enlarged liver caudate lobe (CL) at the age of 8.1 ± 0.67 years, the comparison group included 38 children and adolescents aged 9.2 ± 0.68 years. A comparative analysis of the data of anamnesis, complaints, objective examination, laboratory and ultrasound examinations was performed.

Results. An increase in the size of liver CL was detected with equal frequency in children of both sexes ($p = 0.51$) without relation to age ($p = 0.18$). There were no specific complaints characteristic for increased size of the CL. In children with enlarged CL of the liver, obesity ($p = 0.034$), diffuse changes in the pancreas ($p = 0.01$), increased activity of AST and GGT ($p = 0.025$) and a higher average blood leukocyte content ($p = 0.04$) was registered significantly more often.

Conclusions. An isolated increase in liver CL requires a more detailed assessment of the state of the liver and the general health of a child.

Keywords. Liver caudate lobe (CL), ultrasonography, laboratory examination, children and teenagers.

ВВЕДЕНИЕ

Применение ультразвуковых (УЗ) методов диагностики явилось значимым этапом в развитии детской гастроэнтерологии и способствовало расширению перечня диагностированной патологии. Это широко используемое информативное обследование позволяет безболезненно и безопасно выявить изменения и отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта у детей. Одним из наиболее распространённых и достаточно изученных явлений в практике педиатра и врача УЗ-диагностики является гепатомегалия. У детей гепатомегалия встречается достаточно часто, особенно при инфекционных заболеваниях. В настоящее время анатомически выделяют четыре доли печени: правую, левую, квадратную и хвостатую [1–15]. Иногда педиатры сталкиваются с таким заключением ультразвукового исследования у детей, не страдающих острыми инфекционными заболеваниями: изолированное увеличение хвостатой доли (ХД) печени. Увеличением ХД считают увеличение индекса хвостатой доли более 0,33, то есть более 33 % относительно

толщины (переднезаднего) размера левой доли печени [2]. В данной ситуации перед врачом клинической практики возникает вопрос, что означает это заключение, какие дополнительные исследования следует провести ребенку, чтобы выявить скрытую патологию пищеварительного тракта. Релевантной литературы по проблеме изолированного увеличения ХД печени у детей в результате анализа научной базы данных PubMed и научных электронных библиотеках Elibrary и CyberLeninka нами не найдено.

Цель исследования – выявить клинко-лабораторные особенности у детей и подростков с увеличением ХД печени по данным ультразвукового исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено наблюдательное двухвыборочное сравнительное исследование по типу «случай – контроль». Исследование выполнено на базе круглосуточного стационара гастроэнтерологического отделения детской клинической больницы № 13 г. Перми.

Всего обследовано 75 человек в возрасте от одного месяца до 18 лет. Была проведена рандомизированная выборка детей. В группу наблюдения вошло 37 детей и подростков (мальчиков – 43 %, девочек – 57 %), средний возраст обследованных составил $8,1 \pm 0,67$ года. Критерии включения в группу наблюдения: дети и подростки с увеличенной ХД печени по данным УЗИ, отсутствие признаков острого инфекционного заболевания.

Группу сравнения составили 38 детей и подростков в возрасте $9,2 \pm 0,68$ года (мальчиков – 51 %, девочек – 49 %). Критерии включения в группу сравнения: дети и подростки в возрасте от одного месяца до 18 лет, у которых ХД печени имела нормальные размеры по данным УЗИ, отсутствие признаков острого инфекционного заболевания. Критерии исключения для обеих групп: отсутствие информированного согласия на медицинское вмешательство, признаки острых инфекционных заболеваний, хронические гепатиты и цирроз печени в анамнезе. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Выборка настоящего исследования по методике К.А. Отделновой соответствовала по точности формату ориентировочного знакомства [13].

Исследование включало общеклинические методики с изучением жалоб, анамнеза жизни на основании данных медицинской карты стационарного больного (форма 003/у), в том числе оценку физического развития, анализ сопутствующих нозологических заболеваний (по МКБ-10 болезни печени K.55–66, болезни пищевода, желудка и ДПК K.20–K.31, болезни кишечника K.70–K.77) и результатов ультразвукового и лабораторного обследований. Лабораторное обследование включало общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочную фосфатазу, билирубин и его фракции, холе-

стерин, глюкозу, липазу, амилазу); копрологический анализ; кал на яйца глистов и простейших с формалиново-эфирным обогащением (модификация – система PARASER) и кал на антиген возбудителя лямблиоза. Ультразвуковое исследование выполнено на аппарате Voluson E8 с использованием конвексного (частота 3–6 МГц) и линейного (6–15 МГц) датчиков. Диагностика заболеваний выполнена на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ и врачебных сообществ, лабораторные исследования осуществлены по утвержденным унифицированным методикам в аккредитованных лабораториях.

Статистический и математический анализ базировался на применении приложения Jamovi 1.6.23.0. Для анализа полученных данных были использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Изучаемые лабораторные параметры представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ($M \pm m$) и значений медианы (Me), 25, 75-го перцентилей. Для количественной оценки статистического изучения связи между показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) и шкалу Чеддока. Анализ половой структуры детей группы наблюдения с целью определения пола как фактора риска увеличения хвостатой доли печени выполнен биномиальным тестом. Для сравнения качественных признаков применен метод хи-квадрата Пирсона (χ^2) для четырехпольных таблиц. Статистически значимыми считали корреляции, модели и межгрупповые различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ половой структуры детей группы наблюдения показал, что увеличение ХД печени выявляли с равной частотой у детей обоих полов (мальчиков – 43 %, девочек –

57 %; $p = 0,51$) при отсутствии статистически значимой связи «индекс увеличения – возраст» ($r = 0,23$; $p = 0,18$).

При проведении сравнительного анализа анамнестических данных установлено, что дети группы наблюдения статистически значимо дольше находились на грудном вскармливании относительно группы сравнения ($13,2 \pm 1,79$ против $8,5 \pm 1,11$ месяца; $p = 0,02$). Пока остается непонятной связь увеличения хвостатой доли печени с длительностью грудного вскармливания, это требует дальнейшего изучения. Преимущества грудного вскармливания неоспоримы [7], и нет данных, подтверждающих влияние грудного вскармливания на увеличение размеров печени.

Сравнительный анализ частоты и характера жалоб у детей в изучаемых группах в виде проявлений болевого синдрома (локализация, характер, продолжительность, связь с едой) и диспепсических расстройств (тошнота, рвота, изжога, вздутие живота, урчание, запор, диарея) статистически значимых различий не установил ($p > 0,05$). Таким образом, специфических жалоб, характерных для увеличенной ХД печени у детей и подростков, не получено.

Сравнительная оценка физического развития показала, что у детей с увеличенной ХД печени статистически значимо чаще диагностировали ожирение (в группе наблюдения – у 19 % детей против 2,6 % – в группе сравнения; $p = 0,034$) при наличии прямой связи умеренной силы «фактор – ответ» ($r = 0,33$; $p = 0,01$). Таким образом, можно предположить, что увеличение хвостатой доли печени может являться следствием ожирения.

У детей группы наблюдения относительно группы сравнения в 2,2 раза реже диагностированы гельминтозы (35 против 78 %; $p = 0,001$) и болезни внепеченочных желчевыводящих путей (ЖВП) (МКБ K82–K83) (32 против 71 %; $p = 0,041$). По частоте

встречаемости других клинических нозологий, за исключением ожирения, статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Данный факт, вероятно, обусловлен тем, что все дети были обследованы в гастроэнтерологическом отделении, а проявления диспепсического и болевого абдоминального синдрома были обусловлены их ведущей патологией желудочно-кишечного тракта.

Результаты клинического анализа крови представлены в табл. 1: в ходе проведенного исследования выявлено большее количество лейкоцитов в общем анализе крови у детей и подростков группы наблюдения относительно соответствующих данных группы сравнения ($p = 0,04$).

При сравнении результатов биохимического анализа крови, которые представлены в табл. 2, выявлено, что у детей группы наблюдения относительно данных группы сравнения статистически значимо выше средние показатели АЛТ и ГГТ ($p = 0,001–0,02$) при наличии статистически значимой разницы в структуре результатов для обоих показателей: а именно повышение АЛТ и ГГТ в группе наблюдения определено в 13,5 % случаев при отсутствии таковых в группе сравнения ($p = 0,025$). Увеличение активности АСТ и ГГТ у детей и подростков с увеличенной хвостатой долей печени по данным УЗ-исследования может свидетельствовать о наличии синдромов цитолиза и холестаза [6; 10].

Сравнение результатов копрологического исследования не позволило выявить изменений, ассоциированных с увеличенной хвостатой долей печени ($p > 0,05$).

На основании результатов ультразвукового исследования органов желудочно-кишечного тракта установлено, что у детей группы наблюдения статистически чаще выявлены диффузные изменения поджелудочной железы (13,5 против 0 %; $p = 0,01$). Данный факт можно объяснить тем, что у детей

и подростков группы наблюдения статистически чаще обнаруживается ожирение, которое сопровождается данными изменениям

при УЗ-исследовании [8; 9], вероятно, обусловленными аккумуляцией жировых клеток в поджелудочной железе [12].

Таблица 1

Показатели общего анализ крови у детей группы наблюдения и группы сравнения, $M \pm m$, медиана (25; 75-й процентиль)

Показатель	Группа наблюдения, $n = 37$	Группа сравнения, $n = 38$	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,95 \pm 0,07$ 4,9 (4,7; 5,09)	$4,99 \pm 0,09$ 4,87 (4,53; 5,39)	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$134 \pm 1,86$ 134 (129; 142)	$134 \pm 2,36$ 134 (128; 145)	$> 0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,26 \pm 0,36$ 7,8 (6,8; 9,1)	$7,22 \pm 0,37$ 6,75 (5,9; 8,0)	0,04
Тромбоциты, $10^9/л$	$287 \pm 12,9$ 265 (231; 350)	$248 \pm 8,34$ 241 (209; 283)	0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$40,8 \pm 2,36$ 42 (35; 51)	$42,5 \pm 2,15$ 43 (33,5; 50,8)	$> 0,05$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$1,97 \pm 0,67$ 1 (0; 2)	$1,32 \pm 0,21$ 1 (0,25; 2)	$> 0,05$
Лимфоциты, %	$47,1 \pm 2,43$ 44 (38; 57)	$46,5 \pm 2,52$ 48,5 (38; 55,8)	$> 0,05$
Эозинофилы, %	$3,83 \pm 0,76$ 3 (1; 4)	$3,53 \pm 0,39$ 3 (2; 5)	$> 0,05$
Моноциты, %	$5,76 \pm 0,64$ 6 (3; 8)	$5,13 \pm 0,51$ 5 (2,25; 7)	$> 0,05$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$6,16 \pm 0,78$ 4 (3; 7)	$4,71 \pm 0,53$ 4 (2; 6)	$> 0,05$

Примечание: * – для параметрических показателей данные представлены $M \pm m$, для непараметрических – медиана (25; 75-й процентили).

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови у детей группы наблюдения и группы сравнения, $M \pm m$, медиана (25; 75-й процентиль)

Показатель	Группа наблюдения, $n = 37$	Группа сравнения, $n = 38$	p
Общий белок, г/л	$81,6 \pm 0,93$ 83 (77; 86)	$81 \pm 0,96$ 81 (77; 86)	$> 0,05$
Альфа-1-глобулин, %	$2,97 \pm 0,31$ 2,84 (2,3; 3,17)	$2,53 \pm 0,21$ 2,37 (1,93; 3,2)	$> 0,05$
Альфа-2-глобулин, %	$11,9 \pm 0,74$ 11,1 (9,5; 14,1)	$10,6 \pm 0,71$ 10,5 (9; 12)	$> 0,05$
Бета-глобулин, %	$12,9 \pm 0,63$ 12,8 (11,1; 13,9)	$12,9 \pm 0,64$ 13 (11,5; 14,5)	$> 0,05$
Гамма-глобулин, %	$14,2 \pm 0,99$ 14 (11,9; 15,7)	$14,1 \pm 1,13$ 14,8 (11,5; 17,4)	$> 0,05$
АЛТ, ед/л	$26,6 \pm 5,09$ 15 (12; 22)	$14,7 \pm 0,7$ 14 (11; 17)	0,02
АСТ, ед/л	$35 \pm 2,13$ 33 (25; 39)	$32,2 \pm 2,44$ 30,5 (25,3; 3,8)	$> 0,05$

Окончание табл. 2

Показатель	Группа наблюдения, $n = 37$	Группа сравнения, $n = 38$	p
ГГТ, ед/л	$21,4 \pm 3,16$ 16 (13; 20)	$11,4 \pm 0,64$ 11 (9; 13)	0,001
Щелочная фосфатаза ед/л	$689 \pm 50,9$ 583 (493; 1018)	$600 \pm 42,9$ 562 (448; 728)	$> 0,05$
Амилаза, ед/л	$50,9 \pm 3,76$ 50 (33; 60)	$52,6 \pm 3,53$ 50 (40,5; 57,8)	$> 0,05$
Липаза, ед/л	$34,5 \pm 3,06$ 29 (25; 37)	$34,3 \pm 2,63$ 29 (24; 39)	$> 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	$16,4 \pm 0,95$ 15,6 (12,4; 18,9)	$18,1 \pm 1,09$ 17,1 (13,6; 2,6)	$> 0,05$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$3,13 \pm 0,22$ 3,05 (2,27; 3,63)	$3,67 \pm 0,25$ 3,2 (2,8; 4,1)	$> 0,05$
Холестерин, мкмоль/л	$4,48 \pm 0,19$ 4,5 (3,9; 4,8)	$4,54 \pm 0,14$ 4,35 (3,9; 4,9)	$> 0,05$

Примечание: * для параметрических показателей данные представлены $M \pm m$, для непараметрических – медиана (25; 75-й процентиля).

Выводы

Изолированное увеличение ХД печени встречается с близкой частотой у детей и подростков обоих полов ($p = 0,51$) при отсутствии значимых корреляций с возрастом обследованного ($p = 0,18$). На основании проведенного исследования и установленной прямой связи умеренной силы «увеличение хвостатой доли печени – ожирение» увеличение хвостатой доли печени следует ожидать у детей с ожирением ($r = 0,33$; $p = 0,01$). При изолированно увеличенной ХД печени по данным ультразвукового исследования статистически значимо чаще выявляли диффузные изменения поджелудочной железы. Увеличение активности АЛТ и ГГТ крови у детей и подростков с увеличенной ХД печени свидетельствует о необходимости дополнительной оценки состояния печени.

Библиографический список

1. Детская ультразвуковая диагностика: руководство. Гастроэнтерология. Под ред. М.И. Пыкова. М.: Видар 2018; 336.
2. Розенгаус Е.В., Тотин Л.А., Нестеров Д.В. Компьютерная томография печени. Анализ двадцатилетнего опыта. Медицинская визуализация 2013; 2: 20–28.
3. Чаплыгина Е.В., Губарь А.С. Значение объемных показателей печени в связи с типом телосложения и половой принадлежности обследованных лиц. Журнал анатомии и гистопатологии 2017; 1: 101–104.
4. Чemezov Л.С., Лозинский А.С. Объем печени детей и подростков по данным пожизненной визуализации. Оренбургский медицинский вестник 2021; 8 (4): 51–55.
5. Foveller S., Genson G.P. Anatomy of the liver arteries for interventional radiology. Diagnostic and interventional imaging 2015; 96 (6): 537–546.
6. Коркин А.Л., Угорелова Е.А. Диагностическое значение лабораторных показателей холестаза и ферментативного профиля трансаминаз для оценки бактериохолии у пациентов с заболеванием желчевыводящих путей. Вестник Сур.Гу. Медицина 2016; 4: 26–29.
7. Звонорева Е.Б., Меньшова А.В., Кожевникова Е.В., Тарасова Д.П. Роль грудного молока в развитии неконъюгированных желтух. Научное известие 2022; 29: 79–83.

8. Бокова Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и основные компоненты метаболического синдрома у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 1: 15–20.

9. Дворяковская Г.М., Кутырева Е.Н., Дворяковский И.В., Строчкова Т.В., Ивлева С.А., Каганов Б.С. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей по данным ультразвуковой диагностики. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2012; 4: 53–61.

10. Клиническое руководство по лабораторным тестам. Под ред. Н.У. Тица; пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. М.: ЮНИМЕД-пресс 2003; 960.

11. Murakami G., Hata F. Human liver caudate lobe and liver segment. *AnatSci Int.* 2002; 77 (4): 211–24. DOI: 10.1046/j.0022-7722.2002.00033.x. PMID: 12557417.

12. Джумагазиев А.А., Джамаев Л.С., Безрукова Д.А. Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей и взрослых. Астраханский медицинский журнал 2020; 15 (3): 6–15.

13. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения 2019; 65 (6): 10.

14. Шерло Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей. М.: ГЭОТАР Мед 2002; 864.

15. Котович М.М., Лучиева Е.В., Манеров Ф.К. Некоторые аспекты гепатоспленомегалии в детском возрасте. Медицинский вестник Северного Кавказа 2009; 2: 37–42.

16. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М. От идеи к реализации: Современные успехи детской гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 171 (11): 4–15.

REFERENCES

1. Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika: rukovodstvo. Tom po gastro-enterologii. Pod red. M.I. Pykova. M.: Vidar 2018; 336.

2. Rozengaus E.V., Totin L.A., Nesterov D.V. Kompyuternaya tomografiya pecheni. Analiz dvadcatiletnego opyta. *Medicinskaya vizualizatsiya* 2013; 2: 20–28.

3. Chaphygina E.V., Gubar' A.S. Znachenie ob'emnykh pokazatelej pecheni v svyazi s tipom teloslozheniya i polovoj prinadlezhnosti obsledovannykh lic. *ZHurnal anatomii i gistopatologii* 2017; 1: 101–104.

4. Chemezov L.S., Lozinskij A.S. Ob'em pecheni detej i podrostkov po dannym pozhiznennoj vizualizatsii. *Orenburgskij medicinskij vestnik* 2021; 8 (4): 51–55.

5. Foveller S., Genson G.P. Anatomy of the liver arteries for interventional radiology. *Diagnostic and interventional imaging* 2015; 96 (6): 537–546.

6. Korkin A.L., Ugorelova E.A. Diagnosticheskoe znachenie laboratornykh pokazatelej holestaza i fermentativnogo profilya transaminaz dlya ocenki bakterioholii u pacientov s zabolevaniem zhelchevyvodyashchih putej. *Vestnik Sur.Gu. Medicina* 2016; 4: 26–29.

7. Zvonoreva E.B., Men'shova A.V., Kozhevnikova E.V., Tarasova D.P. Rol' grudnogo moloka v razvitii nekon'yugirovannykh zheltuh. *Nauchnoe izvestie* 2022; 29: 79–83.

8. Bokova T.A. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni i osnovnye komponenty metabolicheskogo sindroma u detej. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2020; 1: 15–20.

9. Dvoryakovskaya G.M., Kutyreva E.N., Dvoryakovskij I.V., Strokova T.V., Ivleva S.A., Kaganov B.S. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u detej po dannym ul'trazvukovoj diagnostiki. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2012; 4: 53–61.

10. Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam. Pod red. N.U. Tica; per. s angl. pod red. V.V. Men'shikova. Moscow : YUNIMED-press 2003; 960.

11. Murakami G., Hata F. Human liver caudate lobe and liver segment. *AnatSci Int.*

2002; 77 (4): 211–24. DOI: 10.1046/j.0022-7722.2002.00033.x. PMID: 12557417.

12. Dzhumagaziev A.A., Dzhamayev L.S., Bezrukova D.A. Sostoyanie podzheludochnoj zhelezy pri ozhireнии u detej i vzroslyh. *As-trabanskij medicinskij zburnal* 2020; 15 (3): 6–15.

13. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Metody opredeleniya minimal'no neobhodimogo ob'ema vyborki v medicinskih issledovaniyah. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2019; 65 (6): 10.

14. Sherlo S.H., Duli Dzh. Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchih putej. M.: GEO-TAR Med 2002; 864.

15. Kotovich M.M., Luchsbeva E.V., Mane-rov F.K. Nekotorye aspekty gepatosplenome-

galii v detskom vozraste. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2009; 2: 37–42.

16. Haritonova L.A., Grigor'ev K.I., Zaprudnov A.M. Ot idei k realizacii: Sovremen-nye uspekhi detskoj gastroenterologii. *Eksperi-mental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 171 (11): 4–15.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заяв-ляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 10.07.2023

Одобрена: 20.07.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Увеличение хвостатой доли печени у детей: клинико-лабораторные особенности / Е.А. Торопова, Е.В. Букина, И.Е. Штина, М.Н. Репецкая // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 16–23. DOI: 10.17816/pmj40616-23

Please cite this article in English as: Toropova E.A., Bukina E.V., Shtina I.E., Repetskaya M.N. Increase in liver caudate lobe among children: clinical and laboratory features. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 16–23. DOI: 10.17816/pmj40616-23

Научная статья

УДК 616.24-005.8

DOI: 10.17816/pmj40624-30

ОЦЕНКА ДВУХЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.И. Мальцев¹, Н.А. Корягина^{2*}, В.С. Корягин²

¹Клинический кардиологический диспансер, г. Пермь,

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

ASSESSMENT OF TWO-YEAR SURVIVAL RATE AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM DURING NOVEL CORONAVIRUS INFECTION PANDEMIC

A.I. Maltsev¹, N.A. Koryagina^{2*}, V.S. Koryagin²

¹Clinical Cardiology Dispensary, Perm

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

Цель. Имеется мало данных о долгосрочных исходах у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и нарушением углеводного обмена (НУО) во время пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в 2020 г. Необходимо оценить выживаемость в течение 24 месяцев среди пациентов с НУО и перенесенным ИМ в 2020 г. во время пандемии НКВИ по сравнению с аналогичным периодом 2019 г.

Материалы и методы. Оценили двухлетнюю выживаемость пациентов с ИМ и НУО в период 01.10.2020–10.12.2020 во время косвенного влияния пандемии и сравнили с данными аналогичного периода допандемийного 2019 г. Исследование было одноцентровым, ретроспективным.

Результаты. В 2020 г. обратилось 179 человек и 261 человек в 2019 г. с ИМ и НУО в региональный центр с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ-центр). Имелся рост ле-

© Мальцев А.И., Корягина Н.А., Корягин В.С., 2023

тел. +7 902 792 71 07

e-mail: nina11-85@mail.ru

[Мальцев А.И. – соискатель кафедры поликлинической терапии, врач-кардиолог; Корягина Н.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии; Корягин В.С. – студент лечебного факультета].

© Maltsev A.I., Koryagina N.A., Koryagin V.S., 2023

tel. +7 902 792 71 07

e-mail: nina11-85@mail.ru

[Maltsev A.I. – Applicant, Department of Polyclinic Therapy, cardiologist; Koryagina N.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Polyclinic Therapy; Koryagin V.S. – student, Faculty of Medicine].

тальности от ИМ и НУО с 4,1 % в период 2019 г. до 9,9 % ($p = 0,04$) в «пандемийном» 2020 г. С помощью метода кривых Каплана – Мейера был выполнен анализ безрецидивной выживаемости пациентов. К концу первого года в 2020 г. остаётся 82,1 % больных от исходного, а в 2019 г. – 88,1 %, $p = 0,001$, по окончании 24 месяцев наблюдения 78,2 % среди пациентов с ИМ в 2020 г. и 83,5 % – в 2019 г., $p = 0,0015$.

Выводы. В ретроспективном анализе случаев пациентов с ИМ и НУО во время пандемии на территории России были показаны худшие прогнозы по двухлетней выживаемости пациентов, более тяжелые инфаркты с увеличенным числом осложнений.

Ключевые слова. Инфаркт миокарда, COVID-19, летальность, выживаемость.

Relevance. There are limited data on the long-term outcomes of patients with myocardial infarction (MI) and impaired glucose tolerance (IGT) during the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic in 2020.

Objective. To assess the 24-month survival rate among patients with IGT and previous myocardial infarction in 2020 during the COVID-19 pandemic compared to the same period in 2019.

Materials and methods. We assessed the two-year survival rate of patients with MI and IGT from 10/1/2020 to 12/10/2020 during the indirect influence of the pandemic compared to the same period in pre-pandemic 2019. The study was single-center, retrospective.

Results. 179 persons in 2020 and 261 persons in 2019 with MI and IGT applied to a regional center to perform percutaneous coronary intervention (PCI center). There was an increase in mortality from MI and IGT from 4.1 % in 2019 to 9.9 % ($p = 0.04$) in the “pandemic” year of 2020. The relapse-free survival of patients was analyzed using the Kaplan – Meier curve method. By the end of the first year in 2020, 82.1 % of patients remained from the original, and in 2019 – 88.1 %, ($p = 0.001$), at the end of the 24-month observation period – 78.2 % among patients with MI in 2020 and 83.5 % in 2019, ($p = 0.0015$).

Conclusions. A retrospective analysis of cases with MI and IGT during a pandemic in Russia showed the worst prognoses for the two-year survival rate among patients, more severe heart attacks with increased number of complications.

Keywords. Myocardial infarction, COVID 19, mortality, survival rate.

ВВЕДЕНИЕ

Имеется мало данных о косвенном влиянии пандемии коронавирусной инфекции на двухлетнюю выживаемость пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и нарушением метаболизма углеводов в 2020 г. Пермский край по итогам 2020 г. находился в так называемой «красной» зоне со значением показателя общей смертности выше среднего по РФ (1543,6 против 1447,3 на 100 тысяч населения) и его ростом в динамике на 16,8 % при среднероссийском росте 17,9 %.

Цель исследования – оценить выживаемость в течение 24 месяцев среди пациентов с нарушением углеводного обмена (НУО) и перенесенным ИМ в 2020 г. во время пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) по сравнению с аналогичными данными 2019 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ последовательных пациентов с НУО с 1 октября по 10 декабря 2020 г., которые обратились с ИМ в региональный центр с возможностью проведения чрескожных вмешательств (ЧКВ-центр) ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», и последовательных пациентов с 1 октября по 10 декабря 2019 г. Статистический анализ проведен с использованием SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В региональный сосудистый центр в 2020 г. обратилось 179 человек с ИМ и НУО и 262 – в 2019 г. Всем пациентам в условиях приемного отделения обязательно прово-

дился физикальный осмотр, оценка зубцов и интервалов на электрокардиографии, а также оценка маркеров некроза. Помощь пациентам с ИМ и НУО оказывалась согласно стандартам или клиническим рекомендациям, в зависимости от года госпитализации. Для прогноза пациентов с ИМ использовалась шкала GRACE [3].

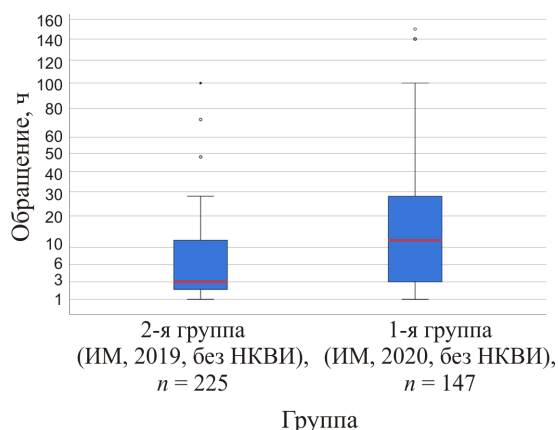


Рис. 1. Время ПМК у пациентов с ИМ и НУО в зависимости от года госпитализации

Выявлено, что пациенты с ИМ и НУО в период пандемии в 2,18 раза чаще попадали в приемное отделение регионального сосудистого центра после 12 ч от начала развития приступа (ДИ: 1,095–4,327) (рис. 1). Видим увеличение длительности реагирования пациента на боль в груди, увеличение ожидания бригады скорой медицинской помощи (СМП), а также более долгий этап маршрутизации пациента,

в том числе вызванный задержкой при поступлении в ЧКВ-центр.

При сравнении баллов по шкале GRACE выявлено, что бремя коронавирусной пандемии коррелировало с увеличением шанса внутрибольничной летальности и смерти в течение последующих 6 месяцев у пациентов с ИМ. В 2020 г. пациенты с ИМ и нарушением углеводного обмена имели больший уровень баллов по шкале GRACE (табл. 1).

Кардиогенный шок чаще встречался в группе пациентов с ИМ и НУО в 2020 г., чем у пациентов с ИМ и НУО в допандемийный период, 8,7 против 20,9 % соответственно, $p = 0,002$. Такие данные косвенно говорят о более тяжелых инфарктах в период пандемии с большим риском длительного пребывания в палатах реанимации и смерти.

Это подтверждается следующими данными. Имелся рост летальности от ИМ у пациентов с НУО с 4,1 % в 2019 г. до 9,9 % ($p = 0,04$) во время «пандемийного» 2020 г. Это согласуется с данными Минздрава России: так, в Пермском крае в 2020 г. зарегистрирован рост летальности от ИМ в стационарах региона с 10,6 до 12,9 % (табл. 2).

Выполнена оценка выживаемости пациентов с ИМ и НУО в зависимости от года поступления для оценки косвенного влияния пандемии НКВИ (табл. 3). В анализ включались только те пациенты, которые умерли в течение двух лет с момента выписки в 2019 и 2020 гг.

Таблица 1

Показатели пациентов с ИМ и НУО по шкале GRACE в зависимости от года поступления в стационар

Параметр	1 группа: пациенты с ИМ и НУО в 2019 г., $n = 261$		2 группа: пациенты с ИМ и НУО в 2020 г., $n = 179$		p
	$M \pm SD$	95 % ДИ	$M \pm SD$	95 % ДИ	
Оценка по GRACE, баллы	128,6 ± 31,9	119,9–136,14	144,8 ± 39,8	126,05–133,13	0,03*

Примечание: * – здесь и далее различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Внутрибольничная летальность у пациентов с ИМ и НУО в зависимости от года госпитализации

Параметр	1 группа: пациенты с ИМ и НУО, 2020 г., $n = 179$		2 группа: пациенты с ИМ и НУО, 2019 г., $n = 261$		p	ОШ; 95 % ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Внутрибольничная летальность	14	9,9	12	4,1	0,04	2,43; 1,061–6,01

Таблица 3

Безрецидивная выживаемость у пациентов с НУО и ИМ в зависимости от года госпитализации

Срок наблюдения, дней (мес.).	Безрецидивная выживаемость, %			
	2019 г.		2020 г.	
	абс.	%	абс.	%
0 (0) Умершие на этапе госпитализации	261	94,30	179	91,90
30 (1)	246	93,90	163	87,80
60 (2)	245	93,90	157	86,80
90 (3)	245	93,90	154	84,80
120 (4)	244	92,90	152	84,80
150 (5)	242	92,90	151	84,80
180 (6)	240	91,90	151	84,80
210 (7)	239	91,90	151	83,80
240 (8)	238	90,90	150	83,80
270 (9)	237	90,90	150	83,80
300 (10)	236	90,90	150	83,80
330 (11)	235	89,80	150	83,80
360 (12)	233	88,80	149	82,80
390 (13)	230	87,80	147	81,80
420 (14)	228	87,80	146	81,80
450 (15)	227	86,80	145	81,80
480 (16)	225	86,80	145	80,80
510 (17)	225	85,80	144	79,70
540 (18)	224	85,80	143	78,70
570 (19)	224	85,80	141	78,70
600 (20)	222	84,80	141	78,70
630 (21)	221	84,80	141	78,70
660 (22)	221	84,80	140	78,70
690 (23)	220	83,80	140	78,70
720 (24)	220	83,80	139	72,30

С помощью метода кривых Каплана – Мейера был выполнен анализ безрецидивной выживаемости (рис. 2). Следует обратить внимание, что к концу первого года наблюдения (в 2020 г.) остается 82,1 % больных от исходно-

го, а в 2019 г. – 88,1 %, разница значительная. По окончании 24 месяцев наблюдения только 78,2 % с ИМ и НУО остались в живых в 2020 г., при этом в группе «допандемийных» ИМ 2019 г. показатель равнялся 83,5 %, $p = 0,0015$.

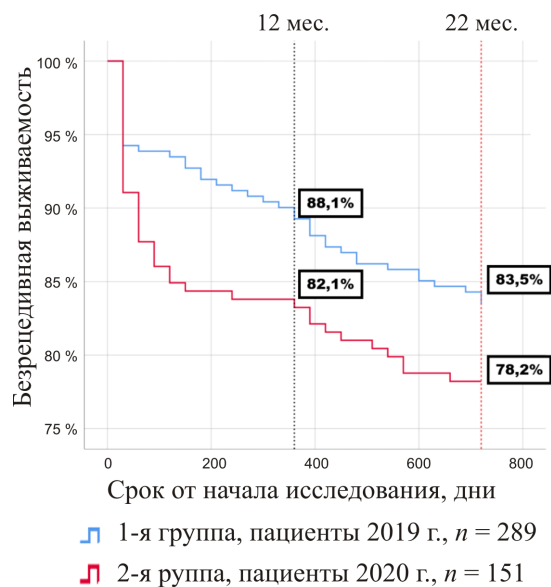


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у пациентов с НУО и ИМ в зависимости от года госпитализации

Имеется мало данных о косвенном влиянии пандемии коронавирусной инфекции на двухлетнюю выживаемость пациентов с инфарктом миокарда и нарушением метаболизма углеводов в 2020 г. Пандемия НКВИ оказала серьезную нагрузку на систему здравоохранения в Пермском крае, большая часть пациентов опасалась обращаться в больницу из-за риска внутригоспитального заражения, что проявлялось снижением количества вызовов СМП и обращений в приемное отделение ЧКВ-центра с подозрением на ОКС [1; 4; 5]. По результатам данных главного внештатного кардиолога Пермского края Г.Н. Спасенкова в 2020 г. выявлялась высокая доля больных, умерших от ИМ вне стационара: в Пермском крае 43,5 % против 38,5 % по России. В условиях распространения коронавирусной инфекции в регионе были сформированы временные приказы по оказанию помощи пациентам с острой кардиологической патологией.

Имелся рост летальности от ИМ у пациентов с НУО в период пандемии 2020 г.

в региональном сосудистом центре [9], при этом по данным Минздрава России в Пермском крае в 2020 г. зарегистрирован рост летальности от ИМ в стационарах региона с 10,6 до 12,9 %, включая первичные сосудистые отделения.

Мы считаем, что верные организационные решения могут снизить косвенное влияние пандемии на внутригоспитальную летальность и отдаленную выживаемость на пациентов с ИМ и НУО.

По результатам исследования выявлено, что имеется значимая разница смертности пациентов с ИМ и НУО в период пандемии НКВИ по сравнению с пациентами ИМ и НУО в 2019 г., тенденция, которая продолжалась в течение двух лет, что значительно коснулось периода диспансерного наблюдения на уровне первичного звена. Это особенно важно понимать, чтобы усилить контроль за такими пациентами на амбулаторном этапе в рамках диспансерного наблюдения. Возможно, такие пациенты должны быть выделены в группу экстремального сердечно-сосудистого риска с более частыми вызовами к врачу в рамках диспансерного наблюдения.

Выводы

1. Длительность от начала приступа загрудинных болей до ПМК в условиях ЧКВ-центра у пациентов с ИМ и нарушением углеводного обмена в период пандемии коронавирусной инфекции в 2020 г. была значимо больше, чем у пациентов в 2019 г. Больные с ИМ и НУО в 2020 г. в 2,18 раза чаще ожидали более 12 ч до ПМК (ДИ: 1,095–4,327). Мы связываем это с увеличением ожидания бригады СМП, а также с более долгим этапом маршрутизации пациента, в том числе с задержкой при поступлении в ЧКВ-центр.

2. Выявлено, что бремя пандемии НКВИ выступило независимым фактором тяжести ИМ и имело прямую корреляцию с уровнем GRACE у пациентов с ИМ и нарушением уг-

леводного обмена в период пандемии коронавирусной инфекции в 2020. В 2020 г. пациенты с ИМ и нарушением углеводного обмена имели больший уровень баллов по шкале GRACE.

3. Кардиогенный шок чаще встречался в группе пациентов с ИМ и НУО в 2020 г., чем у пациентов с ИМ и НУО в допандемийный период – 8,7 против 20,9 % соответственно, $p = 0,002$. Такие данные косвенно говорят о более тяжелых инфарктах в период пандемии с большим риском длительного пребывания в палатах реанимации и смерти.

4. Имелся рост летальности от ИМ у пациентов с НУО с 4,1 % в 2019 г. до 9,9 % ($p = 0,04$) во время «пандемийного» 2020 г.

5. При оценке безрецидивной выживаемости выяснено, что в 2020 г. остается 82,1 % больных от исходного количества, а в 2019 г. – 88,1 %, разница значительная. По окончании 24 месяцев наблюдения только 78,2 % с ИМ и НУО остались в живых в 2020 г., при этом в группе «допандемийных» ИМ 2019 г. показатель равнялся 83,5 %, $p = 0,0015$.

Эти данные свидетельствуют, что пациенты с ИМ в период пандемии имеют большее количество осложнений, характеризуются прогностически более тяжелыми ИМ и имеют худший прогноз в отношении госпитальной летальности и смертности в последующие 24 месяца.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Piironen M., Ukkola O., Huikuri H. et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24: 274–280.
2. Tobbia P., Brodie B.R., Witzenbichler B. et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Euro Intervention.* 2013; 8: 1134–1142.
3. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727–2733.
4. Прохоров К.В., Корягина Н.А., Спасенков Г.Н. и др. Задержка оказания медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда во время пандемии COVID-19. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки 2021; 8: 202–205. DOI: 10.37882/2223-2966.2021.08.29.
5. Корягина Н.А., Прохоров К.В., Корягин В.С., Спасенков Г.Н. Снижение вызовов скорой медицинской помощи по поводу инфаркта миокарда на пике пандемии COVID-19. *Кардиологический вестник* 2022; 17 (2–2): 9.
6. Zorzi A., Vio R., Rivezzi F. et al. Characteristics and hospital course of patients admitted for acute cardiovascular diseases during the coronavirus disease-19 outbreak. *J Cardiovasc. Med.* 2021; 22: 29–35. pmid: 33186239.
7. Nacoti M., Ciocca A., Giupponi A. et al. At the epicenter of the Covid-19 pandemic and humanitarian crises in Italy: changing perspectives on preparation and mitigation. *NEJM Catal.* 2020.
8. Dunlop C., Howe A., Allen L.N. The coronavirus outbreak: the central role of primary care in emergency preparedness and response. *BJGP Open* 2020; 1; 4 (1): bigopen20X101041. pmid: 31992543.
9. Корягина Н.А., Прохоров К.В., Корягин В.С., Спасенков Г.Н. Исходы острого инфаркта миокарда в период пандемии COVID-19. *Кардиологический вестник* 2022; 17 (2–2): 8–9.
10. Суханов М.С., Каракулова Ю.В., Прохоров К.В. и др. Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермском крае. *Кардиоваскулярная терапия*

и профилактика 2021; 20 (3): 87–90. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2838.

REFERENCES

1. Piironen M., Ukkola O., Huikuri H. et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24: 274–280.

2. Tobbia P., Brodie B.R., Witzenbichler B. et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Euro Intervention.* 2013; 8: 1134–1142.

3. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727–2733.

4. Prokhorov K.V., Koryagina N.A., Spasnikov G.N. et al. Delay in care for patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences* 2021; 8: 202–205. DOI: 10.37882/2223-2966.2021.08.29 (in Russian).

5. Koryagina N.A., Prokhorov K.V., Koryagin V.S., Spasnikov G.N. Decrease in emergency medical calls for myocardial infarction at the peak of the COVID-19 pandemic. *Cardiological Bulletin* 2022; 17 (2–2): 9 (in Russian).

6. Zorzi A., Vio R., Rivezzi F. et al. Characteristics and hospital course of patients admitted for acute cardiovascular diseases during the

coronavirus disease-19 outbreak. *J Cardiovasc. Med.* 2021; 22: 29–35. pmid: 33186239.

7. Nacoti M., Ciocca A., Giupponi A. et al. At the epicenter of the Covid-19 pandemic and humanitarian crises in Italy: changing perspectives on preparation and mitigation. *NEJM Catal.* 2020.

8. Dunlop C., Howe A., Allen L.N. The coronavirus outbreak: the central role of primary care in emergency preparedness and response. *BJGP Open* 2020; 1; 4 (1): bigopen20X101041. pmid: 31992543.

9. Koryagina N.A., Prokhorov K.V., Koryagin V.S., Spasnikov G.N. Outcomes of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Cardiological Bulletin* 2022; 17 (2–2): 8–9 (in Russian).

10. Sukhanov M.S., Karakulova Yu.V., Prokhorov K.V. et al. Experience in using remote monitoring of patients suffering from cardiovascular diseases in the Perm region. *Cardiovascular therapy and prevention* 2021; 20 (3): 87–90. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2838 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.10.2023

Одобрена: 10.10.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Мальцев, А.И. Оценка двухлетней выживаемости после острого инфаркта миокарда у пациентов с нарушением углеводного обмена в период пандемии новой коронавирусной инфекции / А.И. Мальцев, Н.А. Корягина, В.С. Корягин // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 24–30. DOI: 10.17816/pmj40624-30

Please cite this article in English as: Maltsev A.I., Koryagina N.A., Koryagin V.S. Assessment of two-year survival rate after acute myocardial infarction in patients with impaired carbohydrate metabolism during novel coronavirus infection pandemic. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 24–30. DOI: 10.17816/pmj40624-30

Научная статья

УДК 616-08-039.76

DOI: 10.17816/pmj40631-39

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С В ПЕРМСКОМ КРАЕ

М.В. Якушева¹, А.П. Неболсина¹, И.П. Чарушина¹, В.В. Масалев¹,

Н.Н. Воробьева², О.Н. Сумливая^{2*}, В.В. Николенко²

¹Пермская краевая клиническая инфекционная больница,

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

TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C IN PERM KRAI

M.B. Yakusheva¹, A.P. Nebolsina¹, I.P. Charushina¹, V.V. Masalev¹,

N.N. Vorobyova², O.N. Sumlivaya^{2*}, V.V. Nikolenko²

¹Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital,

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

Цель. Проведение анализа эффективности этиотропной противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия хронического вирусного гепатита С у взрослого населения Пермского края.

Материалы и методы. В региональном регистре Пермского края зарегистрировано 20 095 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. В 2019–2021 гг. противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия, зарегистрированными в Российской Федерации и внесенными в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, была назначена 282 пациентам с хроническим гепатитом С. Мужчин было 137 (48,6 %), женщин – 145 (51,4 %). Возраст пациентов колебался от 26 до 82 лет, давность заболевания – от 3 до 25 лет.

© Якушева М.В., Неболсина А.П., Чарушина И.П., Масалев В.В., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Николенко В.В., 2023
тел. +7 342 236 45 66

e-mail: son-2005@yandex.ru

[Якушева М.В. – кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-диагностическим отделением; Неболсина А.П. – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части; Чарушина И.П. – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе; Масалев В.В. – кандидат медицинских наук, внештатный главный инфекционист Пермского края; Воробьева Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; Сумливая О.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней; Николенко В.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней].

© Yakusheva M.B., Nebolsina A.P., Charushina I.P., Masalev V.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Nikolenko V.V., 2023
tel. +7 342 236 45 66

e-mail: son-2005@yandex.ru

[Yakusheva M.B. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Consultative and Diagnostic Department; Nebolsina A.P. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Medical Activity; Charushina I.P. – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodical Work; Masalev V.V. – Candidate of Medical Sciences, Non-staff Chief Infectiologist of Perm Krai; Vorobyova N.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases; Sumlivaya O.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases; Nikolenko V.V. – MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases].

Результаты. Все используемые нами режимы терапии показали эффективность 100 % в популяции пациентов с хроническим гепатитом С с низким фиброзом печени, независимо от генотипа, тогда как в популяции пациентов с фиброзом 3-й степени или циррозом печени 100%-ная эффективность была достигнута лишь после применения софосбувир-содержащих схем. Пангенотипные схемы привели к 100%-ному достижению устойчивого вирусологического ответа у пациентов с генотипом 1 вне зависимости от стадии фиброза печени и опыта предшествующей терапии. При лечении пациентов, инфицированных 3-м генотипом вируса гепатита С, с выраженным фиброзом эффективность 100 % была отмечена после применения софосбувир-содержащих режимов.

Выводы. Общая эффективность терапии пациентов хроническим гепатитом С препаратами прямого противовирусного действия взрослого населения Пермского края составила 97,8 %.

Ключевые слова. Хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.

Objective. To analyze the effectiveness of etiotropic antiviral therapy with direct antiviral drugs against chronic viral hepatitis C in the adult population of the Perm Krai.

Materials and methods. In the regional register of Perm Krai, 20095 patients with chronic viral hepatitis C were registered. In 2019–2021, antiviral therapy with direct antiviral drugs, registered in the Russian Federation, and included in the list of vital and essential medicines for medical use was prescribed to 282 patients with chronic hepatitis C. There were 137 men (48.6 %), 145 (51.4 %) – women. The age of the patients ranged from 26 to 82 years, the duration of the disease – from 3 to 25 years.

Results. All the therapy regimes we used showed 100 % effectiveness in the population of patients suffering from chronic hepatitis C associated with mild liver fibrosis regardless of genotype, whereas in the population of patients with grade 3 fibrosis or liver cirrhosis, 100 % effectiveness was achieved only after the use of sofosbuvir-containing schemes. The pangenotypic schemes resulted in 100 % achievement of a stable virological response among patients with genotype 1 regardless of the stage of liver fibrosis and previous therapy experience. In the treatment of patients infected with genotype 3 of hepatitis C virus with severe fibrosis, the effectiveness of 100 % was noted after the use of sofosbuvir-containing regimes.

Conclusions. Among the adult population of Perm Krai, the overall effectiveness of therapy in patients with chronic hepatitis C, who used direct antiviral drugs, was 97.8 %.

Keywords. Chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, direct antiviral drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире насчитывается около 58 млн человек, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами предполагает элиминацию этой инфекции к 2030 г. [1–17].

В настоящее время лечение ХВГС является одной из важных задач отечественного здравоохранения. Длительное время в качестве стандарта лечения ХВГС применялась комбинация пегилированного интерферона (ПегИФН) и рибавирина (РБВ). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) при стандартной двойной терапии удавалось достичь толь-

ко у 50–70 % больных, остальным пациентам требовались повторные курсы противовирусной терапии (ПВТ). Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) открыло новые возможности в лечении ХВГС, повысив эффективность до 95–99 % и изменив взгляды на его излечимость [1; 2].

Конечной целью лечения ХВГС является элиминация вируса гепатита С (ВГС), что позволяет предупредить развитие осложнений, включая цирроз печени (ЦП), гепатоцеллюлярную карциному и, как следствие, смерть пациента, улучшение качества жизни и предотвращение дальнейшей передачи ВГС в популяции. Показателем элиминации возбудителя из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК ВГС

в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО12) [12; 13].

В региональном регистре Пермского края зарегистрировано 20 095 пациентов с ХВГС. В структуре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» функционируют консультативно-диагностическое отделение и дневной стационар, приоритетной задачей, которых является проведение ПВТ взрослым пациентам с ХВГС.

Цель исследования – проведение анализа эффективности этиотропной противовирусной терапии ПППД ХВГС у взрослого населения Пермского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2019–2021 гг. ПВТ ПППД, зарегистрированными в Российской Федерации и внесенными в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, была назначена 282 пациентам с ХВГС. Использовались следующие режимы ПВТ: дасабувир 250 мг, омбитасвир + паритапревир + ритонавир 12,5/75/50 мг с применением и без применения рибавирина (ДСБ, ОБВ + ПТВ/р ± РБВ или 3D-терапия) курсом 8–12 недель – у 92 человек (32,6 %); гразопревир + элбасвир 100/50 мг (ГРА + ЭЛБ) 8–12 недель – у 79 (28,05 %); глекапревир + пибрен-тасвир 100/40 мг (ГЛЕЕ + ПИБ) 8–12 недель – у 45 (16 %); даклатавир 60 мг + софосбувир 400 мг (ДАК + СОФ) 12 недель – у 42 (14,9 %); велпатасвир + софосбувир 100/400 мг (ВЕЛ + СОФ) 12 недель – у 24 (8,5 %). Все препараты назначены соответственно инструкции. Применение разных схем ПВТ проводилось с учетом опыта предшествующей терапии, генотипа (ГТ) ВГС, стадии фиброза печени по шкале METAVIR, коморбидного фона па-

циента. Также при выборе схемы ПВТ мы опирались на опубликованные результаты отечественных и международных исследований [4; 7; 10–17].

Мужчин было 137 (48,6 %), женщин – 145 (51,4 %). Возраст пациентов колебался от 26 до 82 лет, средний возраст составил $55,6 \pm 1,34$ года. Давность заболевания ХВГС была от 3 до 25 лет, в среднем – $8,7 \pm 2,3$ года.

Опыт предшествующей терапии ПегИФН имели в анамнезе 43 человека (15,3 %), 239 (84,7 %) ПВТ ХВГС ранее не проводилась.

Перед назначением ПВТ всем проведено обследование: контроль общего и биохимического анализов крови [3; 15; 20], уровня альфа-фетопroteина в крови [8], исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью выявления РНК ВГС, определение ГТ [9], ультразвуковое обследование органов брюшной полости, проведение эластометрии печени для определения стадии фиброза печени по шкале METAVIR [5; 6; 27].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении биохимического анализа крови у 186 человек (65,8 %) показатели не имели отклонений от нормальных уровней, у 96 (44,2 %) трансаминазы были повышены в 2–4 раза. Концентрации альбумина и билирубина в сыворотке крови были в пределах нормальных значений.

При эластометрии печени у 62 человек (22 %) выявлен низкий фиброз печени (F0 – F2 по шкале METAVIR), у 85 (30,1 %) – средний уровень фиброза (F3), у 21 (47,9 %) диагностирован ЦП (F4).

Определение ГТ показало, что 179 человек (60 %) были инфицированы 1b ГТ ВГС, 25 чел. (8,9 %) – 1a ГТ ВГС, 31 (11 %) – 2 ГТ ВГС, 47 (20,1 %) – 3a ГТ ВГС.

Генотипспецифичный режим ДСБ, ОБВ+ПТВ/р+РБВ был назначен 92 пациентам

(32,6 %) и показал себя высокоэффективным у инфицированных 1a ГТ ВГС, независимо от опыта лечения ПерИФН и степени фиброза печени. В популяции инфицированных 1b ГТ ВГС без опыта предшествующей терапии на ранних стадиях фиброза печени УВО12 был достигнут у всех пациентов. У 2 человек (8,3 %) с ГТ 1b с выраженным фиброзом печени (F3) и у одного (4,5 %) с компенсированным ЦП достичь УВО12 не удалось (табл. 1). В целом эффективность схемы ДСБ, ОБВ+ПТВ/р+РБВ составила 96,7 %.

Генотипспецифичная схема ГРА+ЭЛБ, назначенная 79 обследованным (28,1 %), показала себя высокоэффективным режимом в различных популяциях пациентов, инфицированных 1 ГТ ВГС. УВО12 удалось достичь у 78 человек (98,7 %) (табл. 2). Но у одного (2,3 %) с 1b ГТ ВГС и компенсированным ЦП

без опыта предшествующей терапии вирусологический ответ не получен.

Известно, что режим ГЛЕ+ПИБ является пангенотипным и может быть применим в популяции пациентов независимо от ГТ ВГС. Его назначили 45 пациентам (16 %) (табл. 3). УВО12 получилось достичь у всех инфицированных 1 ГТ или 2 ГТ ВГС, вне зависимости от стадии фиброза печени и опыта предшествующей терапии. У одного пациента (2,2 %) с фиброзом печени F3, инфицированного 3a ГТ ВГС, результат лечения был отрицательным; еще у одного (2,2 %), инфицированного 3a ГТ ВГС, с компенсированным ЦП на 4-й неделе приема ГЛЕ+ПИБ-терапия была отменена из-за развития декомпенсации ЦП, и вирусологический ответ не был получен. Эффективность режима ГЛЕ+ПИБ составила 95,6 %.

Таблица 1

Опыт применения ДСБ, ОБВ+ПТВ/р у взрослых пациентов Пермского края в зависимости от ГТ ВГС и фиброза печени

ГТ ВГС	Фиброз печени по шкале METAVIR						Всего	
	F0, F1, F2		F3		Компенсированный цирроз печени			
	Число пролеченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число пролеченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число пролеченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число пролеченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)
1a	0	0	6	6 (100)	6	100	12	12 (100)
1b	34	34 (100)	24	22 (91,7)	22	21 (95,5)	80	77 (96,3)
Всего	34	34 (100)	30	28 (93,3)	28	27 (96,4)	92	89 (96,7)

Таблица 2

Опыт применения ГРА+ЭЛБ у взрослых пациентов Пермского края в зависимости от ГТ HCV и фиброза печени

ГТ ВГС	Фиброз печени по шкале METAVIR						Всего	
	F0, F1, F2		F3		Компенсированный цирроз печени			
	Число про- леченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число про- леченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число про- леченных больных, абс. (%)	Получен УВО12, абс. (%)	Число про- леченных больных, абс. (%)	Получен УВО12, абс. (%)
1a	2	2 (100)	0	0	0	0	2	2 (100)
1b	13	13 (100)	21	21 (100)	43	42 (97,7)	77	76 (98,7)
Всего	15	15 (100)	21	21 (100)	43	42 (97,7)	79	78 (98,7)

Таблица 3

Опыт применения ГЛЕ+ПИБ у взрослых пациентов Пермского края в зависимости от ГТ HCV и фиброза печени

ГТ ВГС	Фиброз печени по шкале METAVIR						Всего	
	F0, F1, F2		F3		Компенсированный цирроз печени			
	Число про- леченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число про- леченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число про- леченных больных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)	Число пролечен- ных боль- ных, абс.	Получен УВО12, абс. (%)
1a	–	–	2	2 (100)	1	1 (100)	3	3 (100)
1b	–	–	13	13 (100)	–	–	13	13 (100)
2	–	–	6	6 (100)	–	–	6	6 (100)
3	3	3 (100)	5	4 (80)	15	14 (93,3)	23	21 (91,3)
Всего	3	3 (100)	26	25 (96,2)	16	15 (95,8)	45	43 (95,5)

Пангенотипный режим ДАК+СОФ применен у 42 пациентов (14,9 %) (табл. 4). При всех ГТ ВГС, независимо от стадии фиброза печени и опыта предшествующей терапии, у всех пациентов был достигнут УВО12.

Пангенотипный режим ВЕЛ+СОФ использовали у 24 пациентов (8,5 %) (табл. 5). Независимо от ГТ ВГС, стадии фиброза печени и опыта предшествующей терапии, также у всех пациентов был достигнут УВО12.

Итак, все используемые нами режимы терапии показали эффективность 100 % в популяции пациентов с ХВГС с низким фиброзом печени, независимо от ГТ ВГС

(рис. 1), тогда как в популяции пациентов с фиброзом F3 или ЦП 100 % эффективность была достигнута лишь после применения софосбувир-содержащих схем (ДАК+СОФ и ВЕЛ+СОФ).

Пангенотипные схемы привели к 100%-ному достижению УВО12 у пациентов с генотипом 1 вне зависимости от стадии фиброза печени и опыта предшествующей терапии ПегИФН. Напротив, при использовании ДСБ, ОБВ+ПТВ/р±РБВ или ГРА+ЭЛБ в популяции пациентов с высоким фиброзом и компенсированным циррозом печени были неудачи лечения у 4 человек (98,6 %) (рис. 2).

Таблица 4

Опыт применения ДАК+СОФ у взрослых пациентов Пермского края в зависимости от ГТ ВГС и стадии фиброза печени

ГТ HCV	Фиброз печени по шкале METAVIR						Всего	
	F0, F1, F2		F3		Компенсированный цирроз печени			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1a	2	100	–	–	5	100	7	100
1b	6	100	–	–	–	–	6	100
2	1	100	2	100	22	100	25	100
3	–	–	4	100	–	–	4	100
Всего	9	100	6	100	27	100	42	100

Таблица 5

Опыт применения ВЕЛ+СОФ у взрослых пациентов Пермского края в зависимости от ГТ ВГС и фиброза печени

ГТ ВГС	Фиброз печени по шкале METAVIR						Всего	
	F0, F1, F2		F3		Компенсированный цирроз печени			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1a	–	–	0	–	1	100	1	100
1b	–	–	2	100	1	100	3	100
2	–	–	–	–	–	–	–	–
3	1	100	2	100	17	100	20	100
всего	1	100	4	100	19	100	24	100

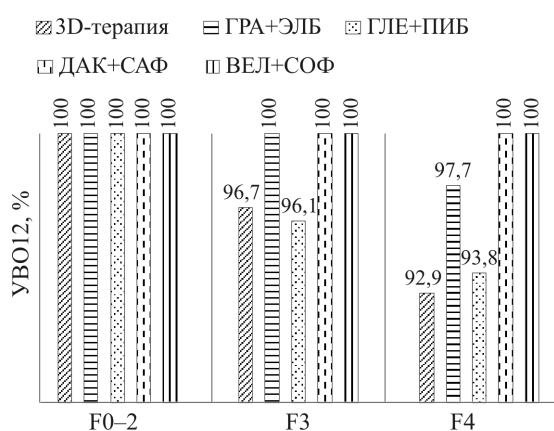


Рис. 1. Эффективность ПППД у пациентов с ХВГС в зависимости от стадии фиброза печени

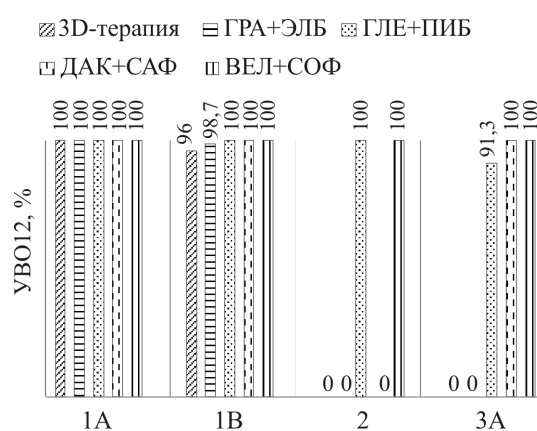


Рис. 2. Эффективность ПППД у пациентов с ХВГС в зависимости от ГТ ВГС

При лечении пациентов, инфицированных 3 ГТ ВГС, с выраженным фиброзом и компенсированным циррозом печени эффективность 100 % была отмечена после применения софосбувир-содержащих режимов (ДАК+СОФ и ВЕЛ+СОФ), тогда как схема ГЛЕ+ПИБ у 2 человек (4,4 %) оказалась неэффективной.

Выводы

Таким образом, нами получен успешный опыт применения ПППД, который в дальнейшем поможет использовать с максимальной эффективностью схемы ПВТ в различ-

ных популяциях пациентов с ХВГС. ПППД дали возможность расширить популяцию пациентов для лечения ХВГС. Все применяемые схемы показали 100%-ную эффективность у пациентов с низким фиброзом печени (F0–F2 по шкале METAVIR) и без такового, независимо от ГТ ВГС и опыта предшествующей терапии ПегИФН. При назначении пангенотипных схем УВО12 в 100 % случаев удалось достичь в популяции пациентов с ГТ 1 вне зависимости от стадии фиброза печени и опыта предшествующей терапии. При лечении генотип-специфичными схемами (ДСБ, ОБВ+ПТВ/р и ГРА+ЭЛБ) пациентов с высоким фиброзом и компенсированным ЦП в

3,3 % случаев УВО12 достигнут не был. Терапия пациентов, инфицированных 3а ГТ HCV, с выраженным фиброзом и компенсированным ЦП была эффективна во всех случаях при назначении СОФ-содержащих схем (ДАК+СОФ и ВЕЛ+СОФ), тогда как схема ГЛЕ+ПИБ была эффективной лишь у 95,5 % пациентов. Общая эффективность ПВТ ХВГС ПППД у взрослого населения Пермского края составила 97,8 %. Полученные нами результаты совпали с результатами крупных международных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цаткова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни* 2018; 3: 37–45.
2. Ющук Н.Д., Климова Е.А. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2017; 2: 86–95.
3. *Bhamidimarri K.R.* Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J. Hepatol.* 2015; 63: 763765.
4. *Bourgeois S. et al.* Prescription and efficacy of daclatasvir and sofosbuvir $\pm$ ribavirin for hepatitis C infection, including patient-reported outcomes, in routine practice in three European countries: The CMPASS-EU cohort study. *COGENT MEDICINE* 2020; 7 (1).
5. *Castera L.* Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol.* 2012; 56 (3): 696–703.
6. *Chen T. et al.* Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *LiverInt.* 2015; 35 (10): 2285–2293.
7. *Chung-Feng Huang. et al.* An open-label, randomized, active control trial of 8 versus 12 weeks of elbasvir/grazoprevir for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1b patients with mild fibrosis (EGALITE): Impact of baseline viral loads and NS5A resistance-associated substitution. *J. Infect. Dis.* 2019; 220 (4): 557–566.
8. *Di Bisceglie A.M.* Serum alpha-feto-protein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J. Hepatol.* 2005; 43: 434–441.
9. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020; 73 (5): 1170–1218.
10. Eric Lawitz et al. Short-duration Treatment With Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir for Hepatitis C: A Randomized Trial. *Hepatology* 2017; 65 (2): 439–450.
11. *Forns X., Lee S.S., Valdes J. et al.* Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17: 1062–1068.
12. *Freiman J.M., Tran T.M., Schumacher S.G. et al.* Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 345–355.
13. *Heidrich B., Pischke S., Helfritz F.A. et al.* Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J. Viral Hepat.* 2014; 21: 769–779.
14. *Pol S. et al.* Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-monoinfected patients. *J. Hepatol.* 2017; 66 (1): 39–47.
15. *Saxena V.* Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016; 36: 807–816.
16. *Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al.* Daclatasvir plus sofosbu-

vir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 211–221.

17. *Tarik Asselah et al.* Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for 8 or 12 weeks for hepatitis C virus genotype 4 infection: a randomized study. *Liver Int.* 2020; 40 (5): 1042–1051.

18. *Tarik Asselah et al.* Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Pooled Analysis. *Liver Int.* 2018; 38 (9): 1583–1591.

19. WHO Global hepatitis report, 2018, available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-C>.

20. *Zobair A.U.* Liver function tests in identifying patients with liver disease. *ClinExpGastroenterol.* 2018; 11: 301–307.

REFERENCES

1. *Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P.* Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality before the start of the infection elimination program. *Infectious diseases* 2018; 3: 37–45 (in Russian).

2. *Yushchuk N.D., Klimova E.A.* Treatment of chronic hepatitis C in Russia: modern possibilities and immediate prospects. *Infectious diseases: news, opinions, training* 2017; 2: 86–95 (in Russian).

3. *Bhamidimarri K.R.* Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J. Hepatol.* 2015; 63: 763–765.

4. *Bourgeois S. et al.* Prescription and efficacy of daclatasvir and sofosbuvir $\pm$ ribavirin for hepatitis C infection, including patient-reported outcomes, in routine practice in three European countries: The CMPASS-EU cohort study. *COGENT MEDICINE* 2020; 7 (1).

5. *Castera L.* Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol.* 2012; 56 (3): 696–703.

6. *Chen T. et al.* Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *LiverInt.* 2015; 35 (10): 2285–2293.

7. *Chung Feng Huang et al.* An open-label, randomized, active control trial of 8 versus 12 weeks of elbasvir/grazoprevir for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1b patients with mild fibrosis (EGALITE): Impact of baseline viral loads and NS5A resistance-associated substitution. *J. Infect. Dis.* 2019; 220 (4): 557–566.

8. *Di Bisceglie A.M.* Serum alpha-feto-protein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J. Hepatol.* 2005; 43: 434–441.

9. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020; 73 (5): 1170–1218.

10. *Eric Lawitz et al.* Short-duration Treatment With Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir for Hepatitis C: A Randomized Trial. *Hepatology* 2017; 65 (2): 439–450.

11. *Forns X., Lee S.S., Valdes J. et al.* Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17: 1062–1068.

12. *Freiman J.M., Tran T.M., Schumacher S.G. et al.* Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 345–355.

13. *Heidrich B., Pischke S., Helfritz F.A. et al.* Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J. Viral Hepat.* 2014; 21: 769–779.

14. *Pol S. et al.* Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-monoinfected patients. *J. Hepatol.* 2017; 66 (1): 39–47.

15. Saxena V. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016; 36: 807–816.

16. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 211–221.

17. Tarik Asselah et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for 8 or 12 weeks for hepatitis C virus genotype 4 infection: a randomized study. *Liver Int.* 2020; 40 (5): 1042–1051.

18. Tarik Asselah et al. Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir in Participants with Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection: A Pooled Analysis. *Liver Int.* 2018; 38 (9): 1583–1591.

19. WHO Global hepatitis report, 2018, available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-C>.

20. Zobair A.U. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *ClinExp Gastroenterol.* 2018; 11: 301–307.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 14.09.2023

Одобрена: 28.09.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Лечение пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в Пермском крае / М.В. Якушева, А.П. Неболсина, И.П. Чарушина, В.В. Масалев, Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, В.В. Николенко // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 31–39. DOI: 10.17816/pmj40631-39

Please cite this article in English as: Yakusheva M.B., Nebolsina A.P., Charushina I.P., Masalev V.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Nikolenko V.V. Treatment of chronic viral hepatitis C in Perm Krai. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 31-39. DOI: 10.17816/pmj40631-39

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.127 – 005.8 – 02: [616.89 – 008.454 – 06: 616.699] – 053.82/.85 – 055.1

DOI: 10.17816/pmj40640-52

ЗНАЧИМОСТЬ ДЕПРЕССИИ И АНДРОГЕНОДЕФИЦИТА В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Н.С. Карпунина^{1*}, В.В. Ткаченко¹, Е.Н. Орехова¹, О.В. Соловьев²

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

²Кировский государственный медицинский университет, Российская Федерация

SIGNIFICANCE OF DEPRESSION AND ANDROGEN DEFICIENCY IN DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG MALES

N.S. Karpunina^{1*}, V.V. Tkachenko¹, E.N. Orekhova¹, O.V. Solovyev²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Kirov State Medical University, Russian Federation

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению депрессии в общемедицинской практике, в частности у пациентов с инфарктом миокарда. В литературе обсуждаются две большие группы факторов, предположительно обуславливающих такую взаимосвязь. К первой группе относятся прямые патофизиологические факторы, ко второй – косвенные, «поведенческие» реакции, модифицирующие другие факторы риска ишемической болезни сердца и снижающие приверженность пациентов назначенной терапии. Определенное влияние на результаты исследований может оказывать возраст пациентов наблюдаемых популяций, а также преобладающий тип инфаркта миокарда у больных. Кроме того, на сегодняшний день не сформировано однозначного взгляда на вопрос о связи андрогенного статуса мужчин

© Карпунина Н.С., Ткаченко В.В., Орехова Е.Н., Соловьев О.В., 2023

тел. +7 902 831 24 12

e-mail: karpuninapsma@mail.ru

[Карпунина Н.С. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Ткаченко В.В. – соискатель кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Орехова Е.Н. – доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Соловьев О.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии].

© Karpunina N.S., Tkachenko V.V., Orekhova E.N., Solovyev O.V., 2023

tel. +7 902 831 24 12

e-mail: karpuninapsma@mail.ru

[Karpunina N.S. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; Tkachenko V.V. – resident, Department of Hospital Therapy and Cardiology; Orekhova E.N. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology; Solovyev O.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy].

с развитием ишемической болезни сердца. Среди публикаций, анализирующих влияние уровня андрогенов на течение ишемической болезни сердца, большая часть исследований посвящена изучению их содержания в сыворотке крови у мужчин со стабильной стенокардией, тогда как работ, оценивающих андрогенный статус при остром инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе, сравнительно мало. С одной стороны, предполагается, что возрастной андрогенный дефицит у мужчин среднего возраста с ишемической болезнью сердца может являться компенсаторной реакцией на тяжелое общее заболевание и способствовать лучшим отдаленным результатам реваскуляризации миокарда у них. С другой – установлено, что мужчины с коронарной болезнью сердца и возрастным гипогонадизмом характеризуются более выраженными проявлениями ишемии миокарда, дисфункцией вегетативной нервной системы, более тяжелым атеросклерозом коронарных артерий. В настоящей публикации представлен обзор современной литературы, обобщающий клинические данные о роли депрессии и андрогенодефицита в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста.

Ключевые слова. Инфаркт миокарда, депрессия, андрогенодефицит, молодые мужчины.

In the recent years, close attention has been paid to the study of depression in general medical practice, in particular, among patients with myocardial infarction (MI). Two large groups of factors, which presumably cause such a relationship, are discussed. The first group includes direct pathophysiological factors, the second – indirect, "behavioral" reactions modifying other risk factors for coronary artery disease and reduce patient adherence to prescribed therapy. The age of patients in the observed populations, as well as the predominant type of MI in patients, may have a certain influence on the results of studies. Besides, today, no unambiguous view has been formed on the question of the relationship between the androgenic status of men and the development of coronary artery disease. Among the articles analyzing the effect of androgen levels on the course of coronary heart disease, most of the studies are devoted to androgen content in the blood serum among men with stable angina, while there are relatively few studies evaluating androgen status in acute myocardial infarction and postinfarction cardiosclerosis. On the one hand, it is assumed that age-related androgen deficiency in middle-aged men with coronary heart disease may be a compensatory response to a severe general disease and can contribute to better long-term results of myocardial revascularization in them. On the other hand, it was found that men with coronary heart disease and age-related hypogonadism are characterized by more pronounced manifestations of myocardial ischemia, dysfunction of the autonomic nervous system, and more severe atherosclerosis of the coronary arteries. A review of the latest evidence is presented, summarizing clinical data on the impact of depression and androgen deficiency in the development of myocardial infarction in young men.

Keywords. Myocardial infarction, depression, androgen deficiency, young males.

Научный поиск последних десятилетий убедительно свидетельствует о патогенности зачастую нераспознанных психосоциальных факторов (ПСФ). Это понятие включает широкий спектр психических и поведенческих расстройств, социальных факторов и психологических особенностей личности, повышающих риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений, ухудшающих прогноз и выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), вместе с тем затрудняющих диагностику, лечение, профилактику ССЗ и коморбидных состояний [1; 2]. Кроме того, в рабо-

тах последних лет появляются убедительные свидетельства наличия гормонально-ассоциированных различий, влияющих на миокардиальную перфузию, причем ведущая роль отводится тестостерону. Среди публикаций, анализирующих влияние уровня андрогенов на течение ишемической болезни сердца, большая часть исследований посвящена изучению содержания андрогенов в сыворотке крови у мужчин со стабильной стенокардией, тогда как работ, оценивающих андрогенный статус при остром инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе, сравнительно мало. В связи с этим *цель*

исследования – представить обзор современной литературы, обобщающий клинические данные о роли депрессии и андрогенодефицита в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста.

Впервые ПСФ были выделены в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в 2012 г., где было определено их влияние на сердечно-сосудистый риск и прогноз [3]. В Европейских рекомендациях пересмотра 2021 г. (далее – рекомендации) было показано, что как факторы хронического социального стресса (стресс на работе и в семейной жизни), так и негативные психоэмоциональные состояния (враждебность, депрессия, тревога и другие психические расстройства) вносят вклад в развитие ИБС и худший прогноз заболевания, тогда как отсутствие этих состояний ассоциировано с более низким риском ИБС и лучшим прогнозом [4]. Стресс создается повторяющимся опытом неудовлетворяющей зависимости между усилиями, затрачиваемыми на работе, например темпом работы, рабочей нагрузкой, временем, проведенным на работе, и полученным вознаграждением, материальным и нематериальным [5]. Связь между неблагоприятной психосоциальной рабочей средой и ИБС была продемонстрирована в когорте из 90 164 человек (мужчины и женщины) без ИБС на момент начала исследования. В течение среднего периода наблюдения 9,8 года было зарегистрировано 1078 коронарных событий и установлено, что у индивидуума, имеющего дисбаланс между усилием и вознаграждением, в 1,16 раза повышается риск возникновения ИБС (относительный риск (ОР) составил 1,16; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,34) [5].

В основу современных российских рекомендаций по профилактике ССЗ положены принципы профилактических вмешательств, направленные на выявление, контроль и коррекцию как известных факторов

сердечно-сосудистых расстройств (ССР), так и психосоциальных факторов [6; 7]. Подтвержденные результатами крупных клинико-эпидемиологических исследований и данными метаанализов в рекомендациях представлены следующие доказанные психосоциальные факторы: низкий социально-экономический статус, стресс острый и хронический (на работе и в семейной жизни), низкая социальная поддержка (социальная изоляция), враждебность, тип личности D, тревожные и депрессивные состояния (и даже симптоматика) [7; 8]. Следует подчеркнуть, что современные Рекомендации по изучению соотношений сердечно-сосудистых и психосоциальных факторов помогают врачам – терапевтам и кардиологам – в приобретении опыта и навыков выявления, оценки и интерпретации симптомов психической и психологической дезадаптации, а также освоению компетенций по вопросам диагностики, лечения и коррекции коморбидных состояний у пациентов с ССЗ [1]. В соответствии с клиническими рекомендациями оценка психосоциальных факторов риска с целью идентификации возможных барьеров для изменения образа жизни и приверженности к лечению у лиц с высоким ССР или уже имеющимися ССЗ должна проводиться с помощью клинического интервью или стандартизованных опросников [7]. В научной литературе показано, что актуальным с точки зрения рисков развития ССЗ является изучение частоты встречаемости ПСФ не только с гендерных позиций, но и с учетом демографических тенденций к росту распространенности сердечно-сосудистой патологии в молодых возрастных категориях [9].

Весьма пристальное внимание в последние годы уделяется исследованию депрессии как предрасполагающего фактора развития ИБС и предиктора коронарной смерти. Взаимосвязь депрессии и, в меньшей

степени, тревоги с развитием ССЗ и увеличением смертности от них убедительно продемонстрирована в ряде исследований [10; 11]. Как показывает статистика, в среднем от 40 до 54,4 % больных ИБС имеют признаки депрессии. При этом риск смерти от ССЗ при наличии депрессивных симптомов увеличивается в 2 раза [12]. Симптомы депрессивного спектра выявляются у 10–65 % пациентов, госпитализированных с ОИМ, при этом до 22 % из них имеют выраженную депрессию («большую депрессию»). Известно, что депрессивные расстройства, сочетаясь с соматической патологией, могут значительно ухудшить состояние больного. Например, смертность в течение 6 месяцев после перенесенного ИМ у больных депрессией в 6 раз выше, чем у тех, у которых подобных расстройств не возникало [13]. Исследование INTERHEART, в котором были проанализированы данные пациентов из 52 стран мира, показало, что только психосоциальные факторы, включая тревогу и депрессию, были ответственны за 32,5 % случаев острого ИМ, причем эти факторы были так же важны, как курение, и даже более значимы, чем артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет [2]. ИБС ассоциировалась с повышением частоты развития психических расстройств по сравнению с отсутствием коронарной болезни (35 и 26 % соответственно), в том числе депрессивных и тревожно-депрессивных (16 и 14 % соответственно) в исследовании ELSA-Brasil [14]. У пациентов моложе 40 лет с депрессией и суицидальными попытками при наблюдении в течение 15 лет риск ранней смерти от ИБС был выше в 3,7 и 7,1 раза соответственно в исследовании NHANES III [14].

Патогенетически столь тесная связь, в первую очередь, объясняется с позиций активации симпатической нервной системы и развития дисбаланса регуляции артериального давления, особенно с отсутствием ночного

снижения, нарушения вариабельности сердечного ритма, утраты барорефлекса и снижения функционального резерва миокардиального кровотока, гиперкортизолемии с повышенным кортикотропин-рилизинг фактором (увеличение свободных жирных кислот) [10; 15]. Однако и поведенческие факторы, ассоциированные с депрессией, также могут влиять на течение кардиоваскулярных заболеваний: например, депрессия может приводить к снижению физической активности, нежеланию отказаться от курения, нарушению приема лекарственных препаратов [15]. Российскими исследователями доказано, что частичное выполнение рекомендаций врача повышает годовую смертность на 44 %, а полное пренебрежение – на 80 % [13]. Интересным является тот факт, что на формирование депрессии в незначительной степени оказывает влияние экономический уровень государства, тогда как значимы мужской пол и проживание в городских агломерациях [16].

Множество данных указывает, что взаимосвязь депрессии и атеротромбоза реализуется посредством активации процессов воспаления, сопровождающихся повышением уровня С-реактивного белка, амилоида А, фибриногена, интерлейкина-6, лейкоцитов, фактора некроза опухоли и других воспалительных белков, причем независимо от традиционных факторов риска ССЗ [15–18]. Получены доказательства, что именно повышение уровня провоспалительных цитокинов провоцирует многие типичные соматические симптомы, связанные с депрессией, например, слабость, нарушение сна, снижение аппетита и массы тела. Другое патофизиологическое последствие стресса и депрессии – дисфункция эндотелия, которая может быть обусловлена нарушениями адгезии и пролиферации клеток сосудов [19].

Что касается тревоги, ее связь с развитием ССЗ и негативными исходами не столь велика [15; 20]. Исключение составляет фе-

номен замедленного коронарного кровотока, при котором тревоге отводится значимая роль [17]. Как правило, это объясняется частым сосуществованием тревоги с депрессией, и при достижении контроля в последнем случае негативное влияние тревоги нивелируется. По данным крупного немецкого исследования ($n = 11643$, возраст опрошенных 40–80 лет) тревога была более присуща молодым женщинам, тревожные люди чаще курили, имели наследственную отягощенность по ССЗ. При этом хроническая форма тревоги была ассоциирована с развитием ССЗ только у мужчин [21]. Похожие результаты получены и в исследовании P. Serpytis et al. [22], при этом количество баллов по шкале депрессии коррелировало с наличием СД и низкой физической активностью, а уровень тревоги – с курением. Гиперхолестеринемия ассоциировалась и с тревогой, и с депрессией, что в очередной раз доказывает «встраиваемость» психоэмоционального фактора во взаимодействие с классическими ФР ССЗ.

Несмотря на достаточное количество эпидемиологических и клинических данных, подтверждающих важность влияния депрессии и тревоги на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему остается открытым вопрос их медикаментозной и немедикаментозной коррекции у кардиологических пациентов. Антидепрессанты эффективно контролируют депрессию у пациентов с ИБС, однако данных об их положительном влиянии на прогноз и риск развития повторных событий недостаточно [14]. Следует также помнить, что широко применяемые ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают свойствами дезагрегантов и способны повлиять на риск тромбозов и кровотечений, особенно при сочетании с другими противотромботическими средствами. Ингибиторы протонного насоса, часто назначаемые вместе с противо-

тромботическими препаратами, повышают экспозицию СИОЗС. Трициклические антидепрессанты при ИБС вовсе нежелательны, так как обладают холинолитическим эффектом и увеличивают интервал Q–Tс на электрокардиограмме [14].

Психотерапевтические программы также способны улучшать качество жизни пациентов с ИБС, однако их влияние в долгосрочной перспективе требует дополнительного изучения [14; 23].

Что касается связи андрогенного статуса с развитием ССЗ и особенностей течения ИБС у мужчин с возрастным андрогенодефицитом (ВАД), до настоящего времени не сформировано однозначного взгляда на этот вопрос [13; 24]. Более того, отсутствует и четкая концепция в отношении молодых мужчин со сниженным уровнем тестостерона [25]. Связь уровня тестостерона (Т) с ФР ССЗ была отмечена еще во Фрамингемском исследовании, причем в сравнении со здоровыми ровесниками мужчины с ССЗ имели более низкий уровень этого гормона, особенно при сочетании болезней сердца с ожирением и диабетом [26]. Неслучайно одна из шкал оценки СС-риска, QRISK3, предлагает наравне с факторами шкалы SCORE оценивать и эректильную дисфункцию у мужчин молодого возраста [27]. С другой стороны, в небольшом иранском исследовании у молодых пациентов с ИБС уровень свободного тестостерона оказался ниже, чем у здоровых ровесников, но это не оказывало влияния на тяжесть ее течения, оцениваемую по шкале Syntax [28]. Что касается лабораторной диагностики, существует ряд ограничений, связанных с методами определения уровня тестостерона, его свободной фракции, которая в основном является расчетной, а также понятием «референсных значений» для мужчин молодого возраста. Масс-спектрометрия, являющаяся золотым стандартом, используется редко, предпочтение отдается иммуноферментным методам [29].

Тестостерон и дегидротестостерон являются основными андрогенами млекопитающих, имеют общий рецептор для связывания, хотя его аффинность к тестостерону в разы выше. В отличие от внезапного снижения уровня эстрогена, связанного с менопаузой у женщин, у мужчин существует непрерывное и постепенное снижение уровня андрогенов с возрастом [30]. Позитивное действие Т может быть связано с мощным вазодилатирующим эффектом, опосредуемым блокадой кальциевых каналов, а также увеличением выносливости, уменьшением инсулинорезистентности и повышением уровня ЛПВП и снижением аполипопротеина В [26; 31; 32]. Следует отметить, что положительное действие этого гормона проявляется только при обсуждении физиологических доз; сверхдозы Т у тяжелоатлетов и спортсменов, наоборот, снижают уровень ЛПВП, ведут к гипертрофии миокарда, утолщению комплекса интима-медиа и сердечной недостаточности [26; 32–36].

Распространенность эректильной дисфункции у мужчин в возрасте 40–70 лет по разным данным может составлять до 52 % с тенденцией к увеличению по всему миру. При этом наблюдается сходство факторов риска ее развития и становления сердечно-сосудистых заболеваний, что, по мнению ряда авторов, обосновывает необходимость ее выявления у кардиологических пациентов [37–40]. Общей платформой, объединяющей эректильную дисфункцию и сердечно-сосудистую патологию, предположительно является эндотелиальная дисфункция, а андрогены способны с помощью генных и негенных сигналов влиять на клетки-предшественницы эндотелия, обеспечивающие его регенерацию и функционирование [38; 41; 42]. Кроме того, продукция оксида азота клетками эндотелия с последующей вазодилатацией также является универсальным механиз-

мом и для коронарных, и для пенильных артерий [39].

Интерес представляет и тот факт, что половые гормоны могут через изменение активности ароматаз стимулировать накопление и активность белой жировой ткани у мужчин. Белый жир, в свою очередь, продуцируя адипокины (IL-6, ФНО, моноцитарный белок-хемоаттрактант-1), также усугубляет дисфункцию эндотелия и стимулирует атерогенез [43].

Наличие депрессии и эректильной дисфункции могут быть взаимосвязаны: с одной стороны, депрессия сама по себе способствует нарушению эрекции, с другой – лекарственные препараты для ее коррекции, в первую очередь СИОЗС, зачастую имеют негативное побочное влияние на эрекцию [44; 45].

Небольшие рандомизированные исследования по заместительной терапии андрогенами показали улучшение суррогатных конечных точек, связанных с сердечно-сосудистым риском [46; 47]. Группой ученых из Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) в исследовании с включением мужчин с ИБС и андрогенодефицитом выявлена тесная отрицательная связь между уровнем свободного тестостерона и содержанием общего холестерина и ЛПНП, у мужчин с ИБС выявлена обратная зависимость между уровнем общего тестостерона и концентрацией триглицеридов, ЛПОНП и положительная корреляция между уровнем свободного тестостерона и содержанием ЛПВП. У мужчин с ИБС и нормальным уровнем тестостерона выявлена отрицательная связь между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций по реваскуляризации миокарда, а также между уровнем тестостерона и нарушениями углеводного обмена [48]. С другой стороны, G. Loncar et al.

также показали, что андрогенный статус у пожилых мужчин с хронической сердечной недостаточностью (без СД) был сходным по сравнению с таковым у здоровых людей, входящих в контрольную группу, и не был предиктором смертности от всех причин в течение шести лет наблюдения [49]. Что касается заместительной терапии тестостероном, то в одном рандомизированном исследовании у пожилых мужчин с ограничениями подвижности сообщалось об избытке побочных эффектов в группе наблюдения, более крупное недавнее исследование у пожилых мужчин не выявило избытка сердечно-сосудистых побочных эффектов при гормональном лечении [50].

Таким образом, предполагается, что возрастной андрогенный дефицит у мужчин среднего возраста с ишемической болезнью сердца может являться компенсаторной реакцией на тяжелое общее заболевание и способствовать лучшим отдаленным результатам реваскуляризации миокарда. С другой стороны, установлено, что мужчины с коронарной болезнью сердца и возрастным гипогонадизмом характеризуются более выраженными проявлениями ишемии миокарда, дисфункцией вегетативной нервной системы, более тяжелым атеросклерозом коронарных артерий. Несмотря на то, что включение андрогенов в лист медикаментов приводит к уменьшению утомляемости, депрессии, увеличению минеральной плотности кости и т.д., вопросы их метаболической нейтральности до настоящего времени остаются до конца не выясненными [51; 52]. Подобные дискуссионные публикации открывают перспективу проведения рандомизированных клинических исследований по оценке влияния заместительной гормональной терапии андрогенами на улучшение течения ИБС, контроля над факторами риска, а также по оценке «кардиобезопасности» такой терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гарганеева Н.П., Корнетов Н.А., Белокрылова М.Ф. Психосоциальные факторы, тревожные и депрессивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: проблемы коморбидности и прогнозирования. *Российский кардиологический журнал* 2020; 9: 4040.
2. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Бланкова З.Н., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021; 4: 2762.
3. Акимов А.М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. *Российский кардиологический журнал* 2020; 6: 3660.
4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021; 42: 3227–3337.
5. Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н. Нетрадиционные факторы риска и их значение в оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов. *Бюллетень сибирской медицины* 2020; 2: 182–188.
6. Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н., Фурменко Г.И., Акинина С.А. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010; 5: 639–644.
7. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28 (5): 5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG.
8. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Наткина Д.У. Факторы риска развития сер-

дечно-сосудистых заболеваний и коморбидная патология как причины инфаркта миокарда у молодого пациента. Клиническая медицина 2015; 10: 52–57.

9. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Крымов Э.А., Сулейманов Р.Р., Гафарова А.В. Риск возникновения инфаркта миокарда и социальная поддержка среди населения 25–64 лет в России/Сибири. Российский кардиологический журнал 2019; 6: 34–41.

10. Askin L., Uzel K.E., Tanrıverdi O., Kavalci V., Yavcin O., Turkmen S. The relationship between coronary artery disease and depression and anxiety scores. North Clin Istanb 2020; 7 (5): 523–526.

11. Celano Cb., Millstein R., Bedoya A. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Am Heart J. 2015; 170 (6): 1105–1115.

12. Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (1): 24–25.

13. Черняева М.С., Петрова М.М., Савченко А.А. Острый инфаркт миокарда и расстройства аффективного спектра. Сибирское медицинское обозрение 2015; 3: 5–14.

14. Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив 2017; 8: 104–109.

15. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. American Journal of Hypertension 2015; 11: 1295–1302.

16. Rajan, S., McKee M., Rangarajan S. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. AMA Psychiatry 2020; 77 (10): 1052–1063.

17. Elamragy A., Abdelhalim Amr A., Arafa M. Anxiety and depression relationship with

coronary slow flow. PLoS ONE 2019; 14 (9): e0221918.

18. Karlsen H.R., Stone K.L., Yaffe K. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: a prospective examination of community-dwelling men (the MrOS study). Psychology & Health 2021; 36: 2: 148–163.

19. Karatas M.B., Saban E., Özcan K.S. Anxiety, Depression, and General Psychological Distress in Patients with Coronary Slow Flow. Arq Bras Cardiol. 2015; 105 (4): 362–370.

20. Vural M., Satioglu O., Akbas B. Coronary Artery Disease in Association with Depression or Anxiety among Patients Undergoing Angiography to Investigate Chest Pain. Texas Heart Institute Journal 2009; 17: 23.

21. Reiner I.C., Tibubos A.N., Werner A.M. The association of chronic anxiousness with cardiovascular disease and mortality in the community: results from the Gutenberg Health Study. Sci Rep. 2020; 10: e12436.

22. Serpytis P., Navickas P., Lukaviciute L., Navickas A., Aranauskas R., Serpytis R., Deksnyte A. Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction. Arq. Bras. Cardiol. 2018; 111 (5): 676–683.

23. Baou C.E., Desai R., Cooper C. Psychological therapies for depression and cardiovascular risk: evidence from national healthcare records in England. European Heart Journal 2023; 18: 1650–1662.

24. Mauvais-Jarvis F., Merz N., Barnes P. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 2020; 396: 565–582.

25. Shojaeefar E., Aghaei K., Abbasi Fashami M., Nematollahi S., Aliakbari F., Abedi A.R. Testosterone Level and Coronary Artery Disease in Iranian Men; a Systematic Review. Men's Health Journal 2021; 5 (1): e22.

26. Badran H.M., Soliman M.A., Elmadbouh I., Ibrahim W.A., El Masry S.F. Relationship of coronary artery disease with testoster-

one level in young men undergoing coronary angiography. *Menoufia Med J.* 2019; 32: 18–24.

27. *Yannas D., Frizza F., Vignozzi L.* Erectile Dysfunction Is a Hallmark of Cardiovascular Disease: Unavoidable Matter of Fact or Opportunity to Improve Men's Health? *J. Clin. Med.* 2021; 10 (10): 2221.

28. *Sezavar S.H., Hassanzadeh M., Samadanifard S.H., Karimi F.Z.* Testosterone, Coronary Artery Disease, and the Syntax score in males: A case control study. *J Integr Cardiol.* 2018; 4: 1–4.

29. *Yeap Bu., Dwivedi G., Chih.* Androgens and Cardiovascular Disease in Men. *South Dartmouth* 2019; 2, available at: www.endotext.org.

30. *Бондаренко В.М., Доста Н.И., Желбентяев А.А.* Патогенетические аспекты эректильной дисфункции. *Новости хирургии* 2015; 2: 217–225.

31. *Максимов Н.И., Кудрина Е.А., Назипова Т.Ю.* Факторы риска и особенности течения острого инфаркта миокарда у лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; S2: 72.

32. *Barrientos G., Llanos P., Basualto-Alarcón C., Estrada M.* Androgen-Regulated Cardiac Metabolism in Aging Men. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 316.

33. *Мартынов А.Ю., Диане М.Л., Байрамов С.* Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом. *РМЖ* 2020; 10: 35–39.

34. *Серезина Е.К., Обрезан А.Г.* Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25 (6): 3710.

35. *Chistiakov D.A., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A.* Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vascular Health and Risk Management* 2018; 14: 283–290.

36. *Gencer B., Bonomi M., Adorni M.P.* Cardiovascular risk and testosterone – from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2021; 22: 257–274.

37. *Adam A., McDowall J.D., Aigbodion S.J.* Is the History of Erectile Dysfunction a Reliable Risk Factor for New Onset Acute Myocardial Infarction? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Urol* 2020; 14: 122–129.

38. *Billups K.* Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. *Int J Impot Res.* 2005; 17: S19–S24.

39. *Desai M., Naik G., Kamat U.S.* Concurrency of erectile dysfunction and coronary artery disease among patients undergoing coronary angiography at a tertiary Medical College Hospital in Goa. *Indian Heart Journal* 2020; 2: 123–125.

40. *Ibrahim A., Ali M., Kiernan Th.* Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. *Eur Cardiol.* 2018; 13 (2): 98–103.

41. *Борисов В.В.* Эректильная дисфункция при заболеваниях внутренних органов: обзор данных литературы. *Эффективная фармакотерапия* 2018; 29: 34–39.

42. *Cai J.J., Wen J., Jiang W-H.* Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. *Journal of Geriatric Cardiol* 2016; 13: 183–196.

43. *Голодников И.И., Павлова З.Ш.* Оценка распространенности избытка эстрадиола и дефицита тестостерона у мужчин с учетом степени ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2021; 3: 96–99.

44. *Liu Q., Zhang Y., Wang J.* Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Sexual Medicine* 2018; 8: 1073–1082.

45. *Rastrelli G., Maggi M.* Erectile dysfunction in fit and healthy young men: psychological or pathological? *Transl Androl Urol.* 2017; 6 (1): 79–90.

46. *Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В.* Дефицит андрогенов и ассоцииро-

ванная с ним общесоматическая патология. Фарматека 2008; 9 (163): 27–33.

47. Терновых И.А. Исследование влияние приобретенного андрогенного дефицита у лиц молодого и среднего возраста на клинику и лечение инфаркта миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 и 14.01.05. 2010; 23.

48. Макарова А.В., Шустов С.Б., Кицышин В.П., Ярных А.Л. Возрастной андрогенодефицит и особенности течения ишемической болезни сердца у мужчин после стентирования коронарных артерий. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2016; 1: 50–55.

49. Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал 2019; 4: 99–104.

50. Kirby M., Hackett G., Ramachandran S. Testosterone and the Heart. European Cardiology Review 2019; 2: 103–110.

51. Барбараши О.Л., Каималан В.В., Хрячкова О.Н., Шибанова И.А. Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь? РМЖ. Медицинское обозрение 2018; 4: 4–7.

52. Mukherjee D., Sen K., Gupta S. Role of Androgens in Cardiovascular Diseases in Men: A Comprehensive Review. Intechopen 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85852.

REFERENCES

1. Garganeeva N.P., Kornetov N.A., Belokrylova M.F. Psychosocial factors, anxiety and depression in patients with coronary heart disease: problems of co-morbidity and prediction. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2020; 9: 4040 (in Russian).

2. Smirnova M.D. Svirida O.N., Fofanova T.V., Blankova Z.N., Yarovaya E.B., Ageev F.T., Bojcov S.A. Latent depression and anxiety as additional risk factors of heart complications in patients with low and moderate risk (from

10-year follow-up). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2021; 4: 2762 (in Russian).

3. Akimov A.M. Characteristics of basic stress-induced events in young age according to cross-sectional epidemiological research. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2020; 6: 3660 (in Russian).

4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021; 42: 3227–3337.

5. Lobanova N.YU. Chicherina E.N. Non-traditional risk factors and their importance in evaluation of cardiovascular risk at asymptomatic patients. *Byulleten' sibirskoj mediciny* 2020; 2: 182–188 (in Russian).

6. Bojcov S.A. Yakushin S.S., Nikulina N.N., Furmenko G.I., Akinina S.A. Age-related aspects of acute forms of coronary heart disease (morbidity and mortality) in males and females. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2010; 5: 639–644 (in Russian).

7. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2023; 28 (5): 5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG (in Russian).

8. Podzolkov V.I. Dragomireckaya N.A., Natkina D.U. Risk factors for cardiovascular disease development and comorbidities as the background of myocardial infarction in a young patient. *Klinicheskaya medicina* 2015; 10: 52–57 (in Russian).

9. Gafarov V.V. Gromova E.A., Gagulin I.V., Panov D.O., Krymov E.A., Sulejmanov R.R., Gafarova A.V. The risk of myocardial infarction and social support among the population of 25–64 years in Russian/Siberia. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2019; 6: 34–41 (in Russian).

10. Askin L. Uzel K.E., Tanrıverdi O., Kavalci V., Yavcin O., Turkmen S. The relationship between coronary artery disease and depression and anxiety scores. *North Clin Istanbul* 2020; 7 (5): 523–526.

11. Celano Cb, Millstein R., Bedoya A. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2015; 170 (6): 1105–1115.
12. Nagibina YU.V. Kubareva M.I., Knyazeva D.S. Gender peculiarities of clinical and social indexes in patients with coronary heart disease and different depression severity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2021; 20 (1): 24–25 (in Russian).
13. CHernyaeva M.S. Petrova M.M., Savchenko A.A. Acute myocardial infarction and affective disorders. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2015; 3: 5–14 (in Russian).
14. Belyalov F.I. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskij arhiv* 2017; 8: 104–109 (in Russian).
15. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension* 2015; 11: 1295–1302.
16. Rajan, S., McKee M., Rangarajan S. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *AMA Psychiatry* 2020; 77 (10): 1052–1063.
17. Elamragy A., Abdelhalim Amr A., Arafa M. Anxiety and depression relationship with coronary slow flow. *PLoS ONE* 2019; 14 (9): e0221918.
18. Karlsen H.R., Stone K.L., Yaffe K. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: a prospective examination of community-dwelling men (the MrOS study). *Psychology & Health* 2021; 36: 2: 148–163.
19. Karatas M.B., Saban E., Özcan K.S. Anxiety, Depression, and General Psychological Distress in Patients with Coronary Slow Flow. *Arq Bras Cardiol* 2015; 105 (4): 362–370.
20. Vural M., Satioglu O., Akbas B. Coronary Artery Disease in Association with Depression or Anxiety among Patients Undergoing Angiography to Investigate Chest Pain. *Texas Heart Institute Journal* 2009; 17: 23.
21. Reiner I.C., Tibubos A.N., Werner A.M. The association of chronic anxiousness with cardiovascular disease and mortality in the community: results from the Gutenberg Health Study. *Sci Rep.* 2020; 10: e12436.
22. Serpytis P., Navickas P., Lukaviciute L., Navickas A., Aranauskas R., Serpytis R., Deksnyte A. Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018; 111 (5): 676–683.
23. Baou C.E., Desai R., Cooper C. Psychological therapies for depression and cardiovascular risk: evidence from national healthcare records in England. *European Heart Journal* 2023; 18: 1650–1662.
24. Mauvais-Jarvis F. Merz N., Barnes P. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020; 396: 565–582.
25. Shojaeefar E. Aghaei K., Abbasi Fashami M., Nematollahi S., Aliakbari F., Abedi A.R. Testosterone Level and Coronary Artery Disease in Iranian Men; a Systematic Review. *Men's Health Journal* 2021; 5 (1): e22.
26. Badran H.M., Soliman M.A., Elmadboub I., Ibrahim W.A., El Masry S.F. Relationship of coronary artery disease with testosterone level in young men undergoing coronary angiography. *Menoufia Med J.* 2019; 32: 18–24.
27. Yarnas D., Frizza F., Vignozzi L. Erectile Dysfunction Is a Hallmark of Cardiovascular Disease: Unavoidable Matter of Fact or Opportunity to Improve Men's Health? *J. Clin. Med.* 2021; 10 (10): 2221.
28. Sezavar S.H., Hassanzadeh M., Samadifard S.H., Karimi F.Z. Testosterone, Coronary Artery Disease, and the Syntax score in males: A case control study. *J Integr Cardiol.* 2018; 4: 1–4.
29. Yeap Bu., Dwivedi G., Chih. Androgens and Cardiovascular Disease in Men. *South Dartmouth* 2019; 2, available at: www.endotext.org.

30. Bondarenko V.M., Dosta N.I., ZHeben-tyaev A.A. Pathogenetic features of erectile dysfunction. *Novosti birurgii* 2015; 2: 217–225 (in Russian).
31. Maksimov N.I., Kudrina E.A., Nazipova T.YU. Risk factors and specific features of acute myocardial infarction in young patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2014; S2: 72 (in Russian).
32. Barrientos G., Llanos P., Basualto-Alarcón C., Estrada M. Androgen-Regulated Cardiac Metabolism in Aging Men. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 316.
33. Martynov A.YU., Diane M.L., Bajramov S. Myocardial infarction in young man with specific cardiac risk factors and long-term of bodybuilding. *RMZH* 2020; 10: 35–39 (in Russian).
34. Serezhina E.K., Obrezan A.G. The influence of age and gender hormonal changes on heart failure formation and progressing. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* 2020; 25 (6): 3710 (in Russian).
35. Chistiakov D.A., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vascular Health and Risk Management* 2018; 14: 283–290.
36. Gencer B., Bonomi M., Adorni M.P. Cardiovascular risk and testosterone – from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2021; 22: 257–274.
37. Adam A., McDowall J.D., Aigbodion S.J. Is the History of Erectile Dysfunction a Reliable Risk Factor for New Onset Acute Myocardial Infarction? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Urol* 2020; 14: 122–129.
38. Billups K. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. *Int J Impot Res* 2005; 17: S19–S24.
39. Desai M., Naik G., Kamat U.S. Concurrency of erectile dysfunction and coronary artery disease among patients undergoing coronary angiography at a tertiary Medical College Hospital in Goa. *Indian Heart Journal* 2020; 2: 123–125.
40. Ibrahim A., Ali M., Kiernan Th. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. *Eur Cardiol.* 2018; 13 (2): 98–103.
41. Borisov V.V. Erectile dysfunction in different internal diseases: a systematic review. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2018; 29: 34–39 (in Russian).
42. Cai J.J., Wen J., Jiang W-H. Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. *Journal of Geriatric Cardiology* 2016; 13: 183–196.
43. Golodnikov I.I., Pavlova Z.S.H. The evaluation of prevalence of estradiol overplus and testosterone deficiency in males in different stages of obesity. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2021; 3: 96–99 (in Russian).
44. Liu Q., Zhang Y., Wang J. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Sexual Medicine* 2018; 8: 1073–1082.
45. Rastrelli G., Maggi M. Erectile dysfunction in fit and healthy young men: psychological or pathological? *Transl Androl Urol.* 2017; 6 (1): 79–90.
46. Vertkin A.L., Morgunov L.YU., Naumov A.V. Androgen deficiency and associated somatic pathology. *Farmateka* 2008; 9 (163): 27–33 (in Russian).
47. Ternovyyh I.A. The role of acquired androgen deficiency in young and mid-age males on the clinical course of myocardial infarction: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.04 and 14.01.05; 2010: 23 (in Russian).
48. Makarova A.V., Shustov S.B., Kicysbin V.P., YArnyh A.L. Age-related androgen deficiency and special features of coronary heart disease flow in males after coronary stenting. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* 2016; 1: 50–55 (in Russian).

49. *Shapovalova E.B., Maksimov S.A., Aramonova G.V.* Sex and gender differences of cardiovascular risk. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2019; 4: S. 99–104 (in Russian).

50. *Kirby M., Hackett G., Ramachandran S.* Testosterone and the Heart. *European Cardiology Review* 2019; 2: 103–110.

51. *Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Hryachkova O.N., SHibanova I.A.* Testosterone and atherosclerosis: is there a link? *RMZH. Medicinskoe obozrenie* 2018; 4: S. 4–7 (in Russian).

52. *Mukherjee D., Sen K., Gupta S.* Role of Androgens in Cardiovascular Diseases in Men:

A Comprehensive Review. *Intechopen* 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85852.

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: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Значимость депрессии и андрогенодефицита в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста / Н.С. Карпунина, В.В. Ткаченко, Е.Н. Орехова, О.В. Соловьев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 40–52. DOI: 10.17816/pmj40640-52

Please cite this article in English as: Karpunina N.S., Tkachenko V.V., Orekhova E.N., Solovyev O.V. Significance of depression and androgen deficiency in development of myocardial infarction in young males. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 40-52. DOI: 10.17816/pmj40640-52

Научный обзор
УДК 378.147
DOI: 10.17816/pmj40653-60

СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

А.А. Байдаров, А.С. Вронский *, П.В. Лазарьков, Н.Б. Асташина, А.А. Шамарина

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

SIMULATION TRAINING IN MEDICINE: PAST, PRESENT AND FUTURE

A.A. Baidarov, A.S. Vronsky*, P.V. Lazarkov, N.B. Astashina, A.M. Shamarina

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

Приведен обзор литературы об использовании симуляционного обучения в медицинском образовании. Проанализированы статьи о моделировании в обучении на уровне специалитета, ординатуры и непрерывного последиplomного медицинского образования. Исследования продемонстрировали, что обучение с использованием симуляционных технологий приводит к повышению качества подготовки будущих врачей. С введением медицинской аккредитации и открытием симуляционных центров на базе медицинских университетов по всей стране симуляционное обучение становится базовым в структуре медицинского образования в Российской Федерации. Поскольку перспективы применения симуляционных технологий существенно расширяются, существует необходимость разработки новых методов, обеспечивающих повышение результативности подготовки специалистов, в том числе медицинских кадров высшей квалификации.

Ключевые слова. Симуляционное обучение, симуляция, моделирование, тренажеры, современные образовательные технологии, новые технологии в медицине.

The research was carried out with financial support of Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use" (2023), the project "New materials and technologies for medicine".

© Байдаров А.А., Вронский А.С.*, Лазарьков П.В., Асташина Н.Б., Шамарина А.А., 2023

тел. +7 912 593 33 98

e-mail: ASVronskiy@gmail.com

[Байдаров А.А. – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской информатики и управления в медицинских системах, ORCID: 0000-0002-2009-8143; Вронский А.С. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0002-0465-8964; Лазарьков П.В. – аспирант, ORCID: 0000-0001-7165-9134; Асташина Н.Б. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Шамарина А.М. – студентка VI курса, ORCID: 0009-0007-7379-3936].

© Baidarov A.A., Vronsky A.S., Lazarkov P.V., Astashina N.B., Shamarina A.M., 2023

tel. +7 912 593 33 98

e-mail: ASVronskiy@gmail.com

[Baidarov A.A. – Candidate of Technical Sciences, Head of the Department of Medical Informatics and Management in Medical Systems, ORCID: 0000-0002-2009-8143; Vronsky A.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, ORCID: 0000-0002-0465-8964; Lazarkov P.V. – postgraduate student, ORCID: 0000-0001-7165-9134; Astashina N.B. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Prosthetic Dentistry, ORCID: 0000-0003-1135-7833; Shamarina A.M. – sixth-year student, ORCID: 0009-0007-7379-3936].

The article provides a review of literature on the use of simulation learning in medical education. The review used articles on simulation in training at the specialty, residency and continuing postgraduate medical education levels. The research has demonstrated that simulation training leads to improved performance among future physicians. Simulation in the learning process allows improving teamwork and communication. With the introduction of medical accreditation and opening of simulation centers at medical universities throughout the country, simulation training is a basic principle of medical education in the Russian Federation. As medical simulation becomes more common, there is a need to develop new methods providing increase in effectiveness of training specialists including medical staff of the highest qualification.

Keywords. Simulation training, simulation, modeling, training simulator, modern educational technologies, new technologies in medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Информационные технологии развиваются быстрыми темпами. Использование современных достижений науки в области искусственного интеллекта позволяет изменить базовые подходы в медицинском образовании. В настоящее время парадигмы пред- и постдипломного медицинского образования меняются, поскольку требуют регулярного обновления знаний и учебных программ. При этом студенты и ординаторы не всегда имеют возможность реализовать практическую часть обучения в коммуникации с реальными пациентами, что приводит к смещению акцента с получения навыков при работе с больными на использование симуляционных технологий. Обучение, основанное на симуляционном моделировании, предполагает эмпирическое обучение на основе искусственного представления реального процесса [1]. Симуляции в медицине обеспечивают методологическое получение клинических навыков. Использование виртуальных тренажеров и роботов, заменяющих пациента, дает студенту возможность совершать ошибки и исправлять их в процессе многократных тренировок. Профессиональные компетенции, навыки коммуникации и командной работы также отрабатываются путем применения симуляционных технологий.

ИСТОРИЯ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

Моделирование – это процесс, заменяющий реальную практику на пациентах на искусственные тренажеры, живых актеров или пациентов в виртуальной реальности [2]. Целью моделирования является воспроизведение сценариев диагностики и лечения пациентов в среде, приближенной к практической деятельности. При правильном проведении симуляция создает идеальную среду, позволяет сделать учебный процесс предсказуемым, последовательным, стандартизированным, безопасным и воспроизводимым.

История симуляционного обучения начинается в авиационной промышленности: первые авиасимуляторы были созданы в 1930-х гг. В медицине моделирование в учебном процессе начало применяться в 1950-х гг., но только на рубеже веков использование симуляции в медицинском образовании приобрело особую популярность.

Первый манекен, используемый для обучения навыкам интубации, был разработан в 1950-х гг. двумя анестезиологами, американцем доктором Питером Сафаром и норвежцем доктором Бьорном Линдом [3]. С тех пор моделирование стало основным педагогическим методом обучения в медицине [4]. Примерно 10 лет спустя доктор Стивен Абрахамсон опубликовал статью, где показал преимуще-

щества обучения анестезиологов-реаниматологов с помощью своего полномасштабного, управляемого компьютером симулятора пациента [5]. Первый реалистичный манекен симулятор пациента, который мог воспроизводить реакцию человека на различные физиологические и фармакологические взаимодействия, был разработан учеными из Университета Флориды и Стэнфорда в конце 1980-х гг. [6]. Примерно в то же время исследователи из Швейцарии создали первые симуляторы для обучения хирургов. Сегодня высокоточные манекены способны воссоздавать практически любые физиологические реакции и изменения организма человека. Доказано, что использование симуляционных технологий способствует повышению качества подготовки специалистов и, как следствие, – эффективности лечения пациентов [7–9].

Типы симуляций

Симуляция представляет собой замену отработки практических навыков на пациентах либо включением в обсуждение стандартизированных пациентов, либо манекенов, воспроизводящими определенный клинический сценарий. Симуляция может быть представлена простыми демонстрациями на экране компьютера и сложными высокотехнологичными роботизированными устройствами с частичным выполнением задач, предназначенных для того, чтобы позволить учащимся отрабатывать как теоретические навыки диагностики и лечения [10], так и сложные мануальные процедуры, такие как дренирование плевральной полости или препарирование зуба [11].

Согласно классификации, моделирование клинических процессов делится на пять основных категорий [12]:

1. Низкотехнологичные тренажеры, предназначенные для воспроизведения только части организма и позволяющие развивать

только базовые навыки. Например, рука для венопункции.

2. Стандартизированные пациенты: актеры, обученные действовать как пациенты. Они используются для обучения сбору анамнеза, проведению физикального осмотра и отработки коммуникативных навыков.

3. Экранные симуляторы: это компьютерные программы, которые позволяют моделировать различные клинические сценарии. Их основная цель – обучение и оценка знаний и компетенций принятия решений.

4. Симуляторы сложных задач. За счет использования электронных, вычислительных и механических моделей и устройств с высокой визуальной, слуховой и тактильной точностью достигается трехмерное представление анатомического пространства. Так, в стоматологии используется робот – антропоморфная платформа с расположенными в полости рта smart-зубами, оснащенными датчиками температуры и контакта, и встроенными в smart-челюсть тензодатчиками и четырьмя камерами [13]. Комплекс позволяет обеспечить необходимый уровень тактильной обратной связи при совершении обучающимися врачебных манипуляций.

5. Полные симуляторы пациентов: компьютеризированные манекены в натуральную величину, имитирующие анатомию и физиологию человеческого организма. Они позволяют развивать навыки управления сложными клиническими ситуациями и командной работы.

Симуляция в медицинском образовании

Главная цель медицинского образования – это экспертные знания и мастерство в своей профессии [15]. Выделяют особенности, повышающие полезность моделирования в процессе обучения [16]:

1. Возможность повторяющейся практики.

2. Возможность интеграции в учебную программу.
3. Возможность менять степень сложности.
4. Способность изменять клинические сценарии.
5. Возможность практиковаться в контролируемой среде.
6. Индивидуальное обучение.
7. Адаптивность к нескольким стратегиям обучения.
8. Наличие измеримых результатов.
9. Использование обратной связи.
10. Достоверное приближение симулирования к реальной клинической практики.

Симуляционное обучение обеспечивает контролируемую и безопасную для пациента среду, в которой возможно создавать клинические сценарии для многократного обучения практическим навыкам и коммуникативным компетенциям [17]. Основным преимуществом моделирования является возможность совершать ошибки и исправлять их. Таким образом, процесс обучения позволяет добиться более плавного перехода от теории к практике в реальной жизни. Важным аспектом является обучение в сценариях по лечению пациентов с редкими заболеваниями и критическими ситуациями. Симуляционный процесс можно адаптировать индивидуально под каждого студента, при этом отсутствуют риски как для обучающегося, так и для пациента [18]. Благодаря этому в медицинское образование активно внедряется клиническое моделирование в обучающих и оценочных целях [19].

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 во всем мире изменились подходы к подготовке медицинских кадров, ограничительные меры, включающие социальное дистанцирование и самоизоляцию, способствовали введению современных информационных технологий в процессы обучения студентов и привели к повышению интереса к развитию симуля-

ционного обучения на разных этапах подготовки специалистов медицинского профиля [20; 21].

В 2023 г. был проведен крупный мета-анализ, целью которого было сравнение результатов обучения с использованием симуляционных технологий и обучения по классической модели без симуляции [22]. В метаанализ было включено 25 исследований с общим размером выборки, включающем 1621 студента медицинских вузов. Результаты исследования подтверждают, что использование моделирования значительно улучшает эффективность обучения, в том числе развитие аналитических навыков в клинических ситуациях, повышение интереса к обучению и удовлетворенность обучающихся. Кроме того, после прохождения курса симуляционного обучения наблюдалось как улучшение качества освоения компетенций командной работы, так и развитие способностей решать возникнувшие проблемы и в целом повышение конкретной ситуационной осведомленности.

Выводы

Симуляционные технологии не заменяют классическое обучение, а скорее, дополняют его [23; 24]. С точки зрения обучающихся, симуляция является идеальной средой для овладения и отработки практических навыков. По мнению пациентов, предварительная подготовка студентов и ординаторов на симулированном больном повышает качество принятия медицинских решений, позволяет начать диалог с пациентом, обладая комплексом навыков. Пациенты с большей готовностью позволяют студентам и ординаторам выполнять на себе медицинские процедуры после прохождения симуляционного обучения, уровень коммуникации и взаимодействия выстраивается на более высоком качественном уровне. Одной

из задач медицинского образования является создание гибридных моделей, эффективно интегрирующих оба подхода, чтобы обучающиеся могли приобретать устойчивые знания, развивать мануальные и коммуникативные. Эффективная интеграция симуляции в медицинское образование, активное применение передовых методик и интеллектуальных систем может решить эту проблему и достичь необходимых результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Al-Elq A.H.* Simulation-based medical teaching and learning. *J Fam Community Med* 2010; 17: 35–40. DOI: 10.4103/1319-1683.68787.
2. *Gaba D.M.* The future vision of simulation in health care. *Qual Saf Health Care* 2004; 13 (1): i2-10. DOI: 10.1136/qhc.13.suppl_1.i2.
3. *Berkenstadt H., Ziv A., Gafni N., Sidi A.* The validation process of incorporating simulation-based accreditation into the anesthesiology Israeli national board exams. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2006; 8: 728–33.
4. *Padilha J.M., Machado P.P., Ribeiro A., Ramos J., Costa P.* Clinical Virtual Simulation in Nursing Education: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2019; 21: e11529. DOI: 10.2196/11529.
5. *Abrahamson S., Denson J.S., Wolf R.M.* Effectiveness of a simulator in training anesthesiology residents. *J Med Educ* 1969; 44: 515–9. DOI: 10.1097/00001888-196906000-00006.
6. *Cooper J.B., Taqueti V.R.* A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. *Qual Saf Health Care* 2004; 13 (1): i11-18. DOI: 10.1136/qhc.13.suppl_1.i11.
7. *Dawson S., Gould D.A.* Procedural simulation's developing role in medicine. *Lancet Lond Engl* 2007; 369: 1671–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60760-0.
8. *Barsuk J.H., Cohen E.R., Feinglass J., McGaghie W.C., Wayne D.B.* Use of simulation-based education to reduce catheter-related bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1420–3. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.215.
9. *Griswold S., Ponnuru S., Nishisaki A., Szyld D., Davenport M., Deutsch E.S. et al.* The emerging role of simulation education to achieve patient safety: translating deliberate practice and debriefing to save lives. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 1329–40. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.004.
10. *Байдаров А.А., Вронский А.С., Кабиров Ю.А., Лазарьков П.В., Шамарина А.М., Рудин В.В.* Использование робот-ассистированных технологий при подготовке к прохождению аккредитации специалистов. *Виртуальные технологии в медицине* 2023; 3: 303–4. DOI: 10.46594/2687-0037_2023_3_1758.
11. *Байдаров А.А., Асташина Н.Б., Вронский А.С., Лазарьков П.В., Шамарина А.М., Южаков А.А.* Антропоморфный стоматологический робот-пациент как элемент цифровой платформы. *Виртуальные технологии в медицине* 2023; 3: 301–3. DOI: 10.46594/2687-0037_2023_3_1757.
12. *Ziv A., Wolpe P.R., Small S.D., Glick S.* Simulation-based medical education: an ethical imperative. *Acad Med J Assoc Am Med Coll* 2003; 78: 783–8. DOI: 10.1097/00001888-200308000-00006.
13. *Асташина Н.Б., Байдаров А.А., Арутюнов С.Д., Южаков А.А., Кокоулин А.Н., Валихметова К.Р. и др.* Разработка комплекса «Антропоморфный стоматологический робот» с элементами искусственного интеллекта для имитации врачебных манипуляций и коммуникации «врач – пациент». *Пермский медицинский журнал* 2022; 39: 62–70. DOI: 10.17816/pmj39662-70.
14. *Maran N.J., Glavin R.J.* Low- to high-fidelity simulation – a continuum of medical education? *Med Educ* 2003; 37 (1): 22–8. DOI: 10.1046/j.1365-2923.37.s1.9.x.
15. *Дедяева Е.С., Клейменова А.Г.* Перспективы применения симуляционного обу-

чения в медицине. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2019; 9: 449–449.

16. McGaghie W.C., Issenberg S.B., Petrusa E.R., Scalese R.J. Effect of practice on standardised learning outcomes in simulation-based medical education. *Med Educ* 2006; 40: 792–7. DOI: 10.1111/j.1365-2929.2006.02528.x.

17. Бондаренко Е.В., Хоронько Л.Я. Симуляционное обучение как ведущее направление развития медицины. *Мир науки педагогика и психология* 2022; 10: 16.

18. Петрович П.М. Роль симуляционных образовательных технологий в обучении врачей. *Высшее образование в России* 2019; 8–9: 138–48.

19. Okuda Y., Bryson E.O., DeMaria S., Jacobson L., Quinones J., Shen B. et al. The utility of simulation in medical education: what is the evidence? *Mt Sinai J Med N Y* 2009; 76: 330–43. DOI: 10.1002/msj.20127.

20. Ahmed H., Allaf M., Elghazaly H. COVID-19 and medical education. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 777–8. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30226-7.

21. Tosto S.A., Alyahya J., Espinoza V., McCarthy K., Tchermi-Buzzeeo M. Online learning in the wake of the COVID-19 pandemic: Mixed methods analysis of student views by demographic group. *Soc Sci Humanit Open* 2023; 8: 100598. DOI: 10.1016/j.ssaho.2023.100598.

22. Su Y., Zeng Y. Simulation based training versus non-simulation based training in anesthesiology: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon* 2023; 9: e18249. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18249.

23. Oak S.N. Medical simulation: a virtual world at your doorstep. *J Postgrad Med* 2014; 60: 171–4.

24. Griswold S., Ponnuru S., Nishisaki A., Szyld D., Davenport M., Deutsch E.S. et al. The emerging role of simulation education to achieve patient safety: translating deliberate practice and debriefing to save lives. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 1329–40. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.004.

REFERENCES

1. Al-Elq A.H. Simulation-based medical teaching and learning. *J Fam Community Med* 2010; 17: 35–40. DOI: 10.4103/1319-1683.68787.

2. Gaba D.M. The future vision of simulation in health care. *Qual Saf Health Care* 2004; 13 (1): i2–10. DOI: 10.1136/qhc.13.suppl_1.i2.

3. Berkenstadt H., Ziv A., Gafni N., Sidi A. The validation process of incorporating simulation-based accreditation into the anesthesiology Israeli national board exams. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2006; 8: 728–33.

4. Padilha J.M., Machado P.P., Ribeiro A., Ramos J., Costa P. Clinical Virtual Simulation in Nursing Education: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2019; 21: e11529. DOI: 10.2196/11529.

5. Abrahamson S., Denson J.S., Wolf R.M. Effectiveness of a simulator in training anesthesiology residents. *J Med Educ* 1969; 44: 515–9. DOI: 10.1097/00001888-196906000-00006.

6. Cooper J.B., Taqueti V.R. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. *Qual Saf Health Care* 2004; 13 (1): i11–18. DOI: 10.1136/qhc.13.suppl_1.i11.

7. Dawson S., Gould D.A. Procedural simulation's developing role in medicine. *Lancet Lond Engl* 2007; 369: 1671–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60760-0.

8. Barsuk J.H., Cohen E.R., Feinglass J., McGaghie W.C., Wayne D.B. Use of simulation-based education to reduce catheter-related bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1420–3. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.215.

9. Griswold S., Ponnuru S., Nishisaki A., Szyld D., Davenport M., Deutsch E.S. et al. The emerging role of simulation education to achieve patient safety: translating deliberate practice and debriefing to save lives. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 1329–40. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.004.

10. Bajdarov A.A., Vronskij A.S., Kabi-rova YU.A., Lazar'kov P.V., SHamarina A.M., Rudin V.V. Ispol'zovanie robot-assistirovannyh tekhnologij pri podgotovke k pro-hozhdeniyu akkreditatsii specialistov. *Virtu-al'nye tekhnologii v medicine* 2023; 3: 303–4. DOI: 10.46594/2687-0037_2023_3_1758 (in Russian).
11. Bajdarov A.A., Astashina N.B., Vron-skij A.S., Lazar'kov P.V., SHamarina A.M., YUzba-kov A.A. Antropomorfnyj stomatologicheskij robot-pacient kak element cifrovoj platformy. *Virtu-al'nye tekhnologii v medicine* 2023; 3: 301–3. DOI: 10.46594/2687-0037_2023_3_1757 (in Russian).
12. Ziv A., Wolpe P.R., Small S.D., Glick S. Simulation-based medical education: an ethical imperative. *Acad Med J Assoc Am Med Coll* 2003; 78: 783–8. DOI: 10.1097/00001888-200308000-00006.
13. Astashina N.B., Bajdarov A.A., Arutyu-nov S.D., YUzbakov A.A., Kokoulin A.N., Valib-metova K.R. i dr. Razrabotka kompleksa «Antro-pomorfnyj stomatologicheskij robot» s elemen-tami iskusstvennogo intellekta dlya imitatsii vrachebnyh manipulatsij i kommunikatsii «vrach – pacient». *Permskij medicinskij zhurnal* 2022; 39: 62–70. DOI: 10.17816/pmj39662-70 (in Russian).
14. Maran N.J., Glavin R.J. Low- to high-fidelity simulation – a continuum of medical education? *Med Educ* 2003; 37 (1): 22–8. DOI: 10.1046/j.1365-2923.37.s1.9.x.
15. Dedyayeva E.S., Klejmenova A.G. Perspektivy primeneniya simuljacionnogo obuche-niya v medicine. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij* 2019; 9: 449–449 (in Russian).
16. McGaghie W.C., Issenberg S.B., Petrusa E.R., Scalese R.J. Effect of practice on standardised learning outcomes in simulation-based medical education. *Med Educ* 2006; 40: 792–7. DOI: 10.1111/j.1365-2929.2006.02528.x.
17. Bondarenko E.V., Horon'ko L.YA. Simu-lyacionnoe obuchenie kak vedushchee naprav-lenie razvitiya mediciny. *Mir nauki pedagogika i psibologiya* 2022; 10: 16 (in Russian).
18. Petrovich P.M. Rol' simuljacionnyh obrazovatel'nyh tekhnologij v obuchenii vra-chej. *Vysshee obrazovanie v Rossii* 2019; 8–9: 138–48 (in Russian).
19. Okuda Y., Bryson E.O., DeMaria S., Jacobson L., Quinones J., Shen B. et al. The util-ity of simulation in medical education: what is the evidence? *Mt Sinai J Med N Y* 2009; 76: 330–43. DOI: 10.1002/msj.20127.
20. Ahmed H., Allaf M., Elghazaly H. COVID-19 and medical education. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 777–8. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30226-7.
21. Tosto S.A., Alyahya J., Espinoza V., McCarthy K., Tcherni-Buzzeo M. Online learning in the wake of the COVID-19 pandemic: Mixed methods analysis of student views by demo-graphic group. *Soc Sci Humanit Open* 2023; 8: 100598. DOI: 10.1016/j.ssaho.2023.100598.
22. Su Y., Zeng Y. Simulation based training versus non-simulation based training in anes-thesiology: A meta-analysis of randomized con-trolled trials. *Heliyon* 2023; 9: e18249. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18249.
23. Oak S.N. Medical simulation: a virtual world at your doorstep. *J Postgrad Med* 2014; 60: 171–4.
24. Griswold S., Ponnuru S., Nishisaki A., Szyld D., Davenport M., Deutsch E.S. et al. The emerging role of simulation education to achieve patient safety: translating deliberate practice and debriefing to save lives. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 1329–40. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.004.
- Финансирование.** Исследование выпол-нено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональ-ное недропользование» (2023), проект «Новые материалы и технологии для медицины».
- Конфликт интересов.** Авторы заявля-ют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Байдаров А.А. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Вронский А.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

Лазарьков П.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

Асташина Н.Б. – анализ возможности применения прикладных аспектов и методологий в профессиональном обучении, анализ и интерпретация данных.

Шамарина А.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

Поступила: 13.11.2023

Одобрена: 20.11.2023

Принята к публикации: 24.11.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Симуляционное обучение в медицине: прошлое, настоящее и будущее / А.А. Байдаров, А.С. Вронский, П.В. Лазарьков, Н.Б. Асташина, А.А. Шамарина // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 53–60. DOI: 10.17816/pmj40653-60

Please cite this article in English as: Baidarov A.A., Vronsky A.S., Lazarkov P.V., Astashina N.B., Shamarina A.M. Simulation training in medicine: past, present and future. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 53-60. DOI: 10.17816/pmj40653-60

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.12-089

DOI: 10.17816/pmj40661-73

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРОТЕЗОМ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

**Б.К. Кадыралиев^{1,2,3*}, В.А. Белов¹, В.Б. Арутюнян¹, А.В. Марченко¹,
Н.В. Кдралиева¹, С.Т. Энгиноев^{4,5}, А.Г. Кучумов³**

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

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

³ Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

⁴ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Астрахань,

⁵ Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация

© Кадыралиев Б.К., Белов В.А., Арутюнян В.Б., Марченко А.В., Кдралиева Н.В., Энгиноев С.Т., Кучумов А.Г., 2023
тел. +7 963 874 86 06

e-mail: kadyraliev.bakkitbek@yandex.ru

[Кадыралиев Б.К. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-4007-7665; Белов В.А. – главный врач, сердечно-сосудистый хирург; Арутюнян В.Б. – доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1730-9050; Марченко А.В. – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3310-2110; Кдралиева Н.В. – сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0009-0005-7617-2305; Энгиноев С.Т. – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104; Кучумов А.Г. – профессор кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики, доктор физико-математических наук, доцент, ORCID: 0000-0002-0466-175X].

© Kadyraliev B.K., Belov V.A., Arutyunyan V.B., Marchenko A.V., Kdraliev N.V., Enginoyev S.T., Kuchumov A.G., 2023
tel. +7 963 874 86 06

e-mail: kadyraliev.bakkitbek@yandex.ru

[Kadyraliev B.K. (*contact person) – MD, PhD, cardiovascular surgeon, ORCID: 0000-0002-4007-7665; Belov V.A. – Chief Physician, cardiovascular surgeon, ORCID: 0000-0002-0945-8208; Arutyunyan V.B. – MD, PhD, Head of the Cardiovascular Unit № 1, cardiovascular surgeon, ORCID: 0000-0002-1730-9050; Marchenko A.V. – MD, PhD, Deputy Head Physician for Medical Work, cardiovascular surgeon, ORCID: 0000-0003-3310-2110; Kdraliev N.V. – cardiovascular surgeon, ORCID: 0009-0005-7617-2305; Enginoyev S.T. – Candidate of Medical Sciences, cardiovascular surgeon, Assistant of the Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: 0000-0002-8376-3104; Kuchumov A.G. – Doctor of Physico-mathematical Sciences, Professor of the Department of Calculus Mathematics, Mechanics and Biomechanics, ORCID: 0000-0002-0466-175X].

IMMEDIATE AND MEDIUM-TERM RESULTS OF AORTIC VALVE REPLACEMENT WITH BIOLOGICAL PROSTHESIS IN ELDERLY PATIENTS: EXPERIENCE OF ONE CENTER

B.K. Kadyraliev^{1,2,3}, V.A. Belov¹, V.B. Arutyunyan¹, A.V. Marchenko¹,
N.V. Kdraliev², S.T. Enginoyev^{4,5}, A.G. Kuchumov³*

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

²E.A. Vagner Perm State Medical University,

³Perm National Research Polytechnic University,

⁴Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan,

⁵Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать непосредственные и среднесрочные результаты протезирования аортального клапана (АК) биологическим протезом у пожилых пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 198 пациентов с патологией АК (85 мужчин (42,9 %)/113 женщин (57,1 %)). Медиана возраста составила 70 [66–73] лет. Больных со склеродегенеративным аортальным клапаном – 175 (88,4 %), с инфекционным эндокардитом – 5 (2,5 %), а 30 пациентов (15,2 %) имели двухстворчатый аортальный клапан.

Результаты. Госпитальная летальность составила 4,5 %. Причинами летальности были синдром полиорганной недостаточности, в одном случае – развившийся перитонит. У 14 пациентов (7,1 %) возникло нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий, у 9 (4,5 %) – полная АВ-блокада, в связи с чем был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор. Четыре пациента (2 %) были подвергнуты рестернотомии по поводу кровотечения. Двум пациентам (1 %) был выполнен перикардиоцентез. У 8 (4 %) больных развился инсульт. Раневых осложнений не было выявлено. В отдаленном периоде умер 31 пациент. Причинами летальности стали: сердечно-сосудистые заболевания – у 13 пациентов, злокачественные новообразования – у 5, заболевания ЖКТ – у 2, заболевание мочевыделительной системы – у одного, COVID-19 – у одного, неизвестная причина – у 9. Тем самым пятилетняя выживаемость после операции составила 63 % соответственно. В периоде наблюдения повторному вмешательству на аортальном клапане подверглись 2 пациента (2,9 %).

Выводы. Пятилетняя свобода от реоперации составила 97,1 %, а пятилетняя выживаемость – 63 %, ввиду наличия в анамнезе тяжелой сопутствующей патологии и возраста пациентов порядка 70 лет.

Ключевые слова. Замена аортального клапана, биологический протез, пациенты пожилого возраста.

Objective. To analyze the immediate and medium-term results of prosthetics of the aortic valve (AV) using biological prosthesis in elderly patients.

Material and methods. The study included 198 patients with AV pathology [85 men (42.9 %)/113 women (57.1 %)]. The median age was 70 [66–73] years. There were 175 (88.4 %) patients with sclerodegenerative AV, 5 (2.5 %) – with infectious endocarditis and 30 patients (15.2 %) had bicuspid AV.

Results. The hospital mortality was 4.5 %. The causes of mortality were multiple organ failure syndrome, in 1 case – developed peritonitis. In 14 patients (7.1 %) there was a rhythm disturbance in the form of AF, in 9 (4.5 %) – a complete AV block, in connection with which a permanent pacemaker was implanted. Four patients (2 %) underwent re sternotomy for bleeding. Two patients (1 %) underwent pericardiocentesis. 8 (4 %) patients developed a stroke. No wound complications were detected. In the long-term period, 31 patients died. The causes of mortality were the following: cardiovascular diseases – 13 patients, malignant neoplasms – 5 patients, gastrointestinal diseases – 2, urinary system disease – 1 patient, COVID-19 – 1 patient, unknown cause – 9 patients. Thus, the five-year survival rate after the surgery was 63 %, respectively. During the follow-up period, 2 patients (2.9 %) underwent repeated intervention on AV.

Conclusions. The five-year freedom from re-operation was 97.1 %. The five-year survival rate was 63 % due to the presence of a history of severe concomitant pathology as well as the middle age of patients 70 years.

Keywords. Aortic valve replacement, biological prosthesis, elderly patients.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время патология аортального клапана (АК) становится наиболее частой причиной хирургического вмешательства на клапанах сердца [1]. Протезирование АК считается золотым стандартом лечения пациентов с аортальным пороком [2]. Проблема выбора протеза всегда была актуальной. Механические протезы отличаются долговечностью, но имеются высокие риски тромбоэмболических осложнений, в связи с чем необходима пожизненная антикоагулянтная терапия [3; 4]. Биологические протезы формируют структуру потока, близкую к физиологической, а постепенное развитие дисфункции дает возможность выполнить повторную операцию в плановом порядке [5].

Цель исследования – оценить непосредственные и среднесрочные результаты протезирования аортального клапана биологическим протезом у пожилых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование 198 больных (85 мужчин и 113 женщин), которым было выполнено протезирование АК биологическим протезом в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова», г. Пермь (с 2015 по 2021 г.). Клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1. Медиана возраста больных составила 70 лет (min 60 и max 80 лет). Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 141 пациента (71,2 %). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) NYHA III–IV ФК отмечена у 102 человека (51,5 %). Причинами дисфункции АК были в основном дегенеративные изменения нативного клапана у 175 пациентов (88,4 %), недостаточность АК II–III – у 17 (8,6 %), инфекционный эндокардит (ИЭ) встречался у 5

пациентов (2,5 %), двустворчатый АК – у 30 (15,2 %). Оценка хирургического риска в нашем центре проводится по системе Euroscore II, среднее значение которого для нашей группы пациентов составило 7,5 %.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика

Показатель	Значение
Возраст, лет $Me [Q_1 - Q_3]$	70 [66–73]
Пол (м/ж), n (%)	85 (42,9) / 113 (57,1)
ИМТ, $кг/м^2$ $M \pm SD$	30 ± 5
NYHA III–IV ФК, n (%)	102 (51,5)
ИБС, n (%)	141 (71,2)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	16 (8,1)
ИМ в анамнезе, n (%)	43 (21,7)
СД, n (%)	32 (16,2)
Поражение периферических артерий, n (%)	47 (23,7)
ФП, n (%)	53 (26,9)
Повторные вмешательства на сердце, n (%)	11 (5,6)
Предшествующие операции на АК, n (%)	8 (4)
ИЭ, n (%)	5 (2,5)
Двустворчатый АК, n (%)	30 (15,2)
Склеродегенеративный АК, n (%)	175 (88,4)
Недостаточность АК II–III, n (%)	17 (8,6)
ФВ ЛЖ, %	54 [47–58]
СДЛА, мм.рт.ст. $Me [Q_1 - Q_3]$	35 [27–45]
Медиана ФК АК, мм $Me [Q_1 - Q_3]$	21 [20–23]

Примечание: всего обследовано 198 пациентов.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (Chicago, IL, USA), Jamovi (Version 1.6.9) (<https://www.jamovi.org>) и R (R version 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, опи-

сывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95%-ного ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Время до первых клинических конечных точек (летальный исход и реоперация на АК) было оценено с использованием метода Каплана – Мейера.

Первичной конечной точкой была госпитальная летальность. В качестве вторичных конечных точек оценивались: длительность операции, искусственного кровообращения (ИК), пережатия аорты, период госпитализации в клинике, послеоперационные осложнения (инсульт, стеральная инфекция, острое повреждение почек (ОПП), нарушение проводимости ритма, потребовавшее имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), сепсис, повторная операция по поводу кровотечения), пиковый градиент давления на АК после операции, среднесрочные результаты (трехлетняя общая выживаемость и свобода от реоперации на АК).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическая техника. Доступом к сердцу была срединная стернотомия у 181 пациента (91,4 %), у 17 (8,6 %) – «J»-образная мини-стернотомия. Операция проводилась в условиях искусственного кровообращения (ИК), защиту миокарда во время пережатия аорты осуществляли кровяной кардиopleгией. Медиана времени ИК составило 78 [65–96] мин, время пережатия аорты 59 [48–70] мин. В качестве биопротеза использовались «Неокор Юнилайн» – у 170 пациентов (85,9 %), бескаркасные протез «Тиара» – у 17 (8,6 %), Medtronic Hancock – у 3 (1,5 %), St. Jude Biocor – у 3 (1,5 %), «Биолаб» – у 5 (2,5 %). Доля

комбинированного хирургического вмешательства составила 46 % – 91 пациент, из них коронарному шунтированию подвергались 70 человек (35,4 %), РЧА+вмешательство на ушке левого предсердия – 8 пациентов (4 %), вмешательство на МК – 3 (1,5 %), расширение корня аорты – 3 (1,5 %) (табл. 2).

Таблица 2

Интраоперационные данные

Показатель	Значение
Срединная стернотомия, n (%)	181 (91,4)
Мини-инвазивное вмешательство, n (%)	17 (8,6)
Длительность операции, мин, Me [$Q_1 - Q_3$]	175 [150–195]
Время ИК, мин, Me [$Q_1 - Q_3$]	78 [65–96]
Время ишемии миокарда, мин, Me [$Q_1 - Q_3$]	59 [48–70]
Имплантация протеза «Юнилайн Неокор», n (%)	170 (85,9)
Имплантация протеза «Тиара», n (%)	17 (8,6)
Имплантация протеза Medtronic Hancock, n (%)	3 (1,5)
Имплантация протеза St. Jude Biocor, n (%)	3 (1,5)
Имплантация протеза «Биолаб», n (%)	5 (2,5)
Комбинированное вмешательство, n (%)	91 (46)
Коронарное шунтирование, n (%)	70 (35,4)
Хирургия МК, n (%)	3 (1,5)
Расширение корня аорты, n (%)	3 (1,5)
РЧА+вмешательство на ушке ЛП, n (%)	8 (4)

Послеоперационный период. Данные послеоперационного периода представлены в табл. 3. Учитывая среднее значение Euroscore II – 7,5 %, госпитальная летальность составила 4,5 % – 9 пациентов. Причиной летальности был синдром полиорганной недостаточности, в одном случае – развившийся перитонит. У 14 пациентов (7,1 %) возникло нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий, у 9 (4,5 %) – полная АВ-блокада, в связи с чем был имплантирован постоянный ЭКС. Четыре пациента (2 %) были подвергнуты рестернотомии по поводу кровотечения. Двум пациентам (1 %) был выполнен перикардиоцентез, у 8 (4 %) больных развился инсульт. Раневых осложнений не было выявлено. Медиана пребывания в реанимации со-

ставила 1 [1–2] день. Эхокардиографические данные в раннем послеоперационном периоде представлены в табл. 4. Среднее количество дней пребывания в стационаре – 17 [14–21].

Таблица 3
Данные раннего послеоперационного периода

Показатель	Значение
Летальность, n (%)	9 (4,5)
ФП, n (%)	14 (7,1)
Имплантация ЭКС, n (%)	9 (4,5)
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%)	4 (2)
Перикардиоцентез, n (%)	2 (1)
Инсульт, n (%)	8 (4)

Таблица 4
Данные ЭхоКГ в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Значение
ФВ ЛЖ, %, $Me [Q_1 - Q_3]$	54 [49–58]
Пиковый градиент, мм рт. ст., $Me [Q_1 - Q_3]$	23 [16–31]
Средний градиент, мм рт. ст., $Me [Q_1 - Q_3]$	14 [9–18]

Среднесрочный период. Период наблюдения за пациентами составил 28 месяцев. В периоде наблюдения умер 31 пациент. Причинами летальности стали: сердечно-сосудистые заболевания – у 13 человек, злокачественные новообразования – у 5, заболевания ЖКТ – у 2, заболевание мочевыделительной системы – у одного, COVID-19 – у одного, неизвестная причина – у 9. Тем самым пятилетняя выживаемость после операции составила 63 % соответственно (рис. 1).

Согласно данным обследования, пациенты получали антикоагулянтную терапию варфарином под контролем МНО в течение 3 месяцев. В двух случаях было зафиксировано желудочно-кишечное кровотечение, которое стало причиной летальности среднесрочном периоде.

Эхокардиографическая картина в среднесрочном периоде представлена в табл. 5. Дегенеративные изменения протеза наблюдались в двух случаях.

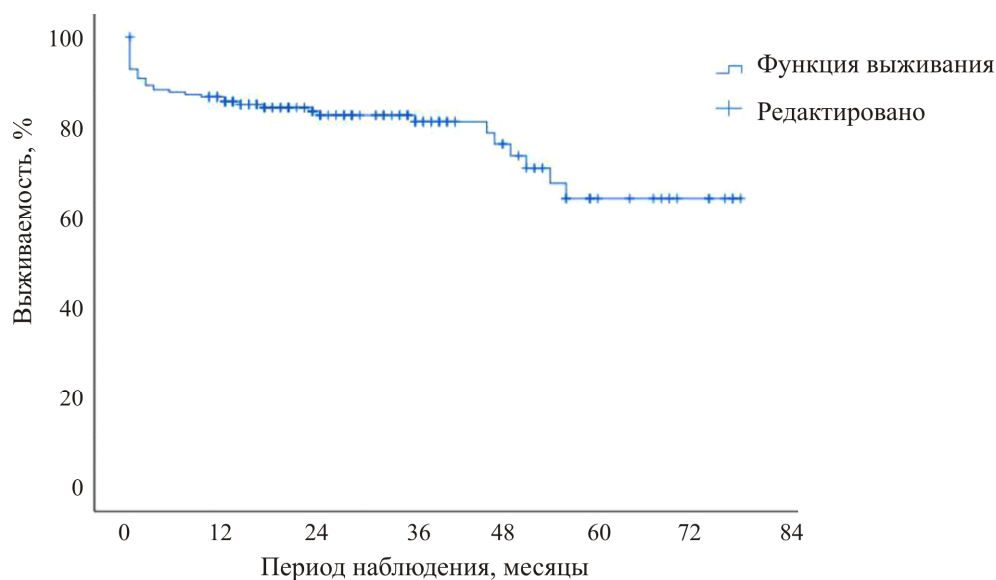


Рис. 1. Кривая Каплана – Мейера общей выживаемости после протезирования АК

Таблица 5

**Эхокардиографическая картина
в среднесрочном периоде**

Параметр	Показатель
ФВЛЖ, %, $Me [Q_1 - Q_3]$	51 (39–56)
Пиковый градиент, мм рт. ст., $Me [Q_1 - Q_3]$	19 [16–27]
Средний градиент, мм рт. ст., $Me [Q_1 - Q_3]$	10 [7–18]

За период наблюдения двум пациентам было выполнено репротезирование АК. В первом случае причиной реоперации стала дегенерация створок биопротеза, пациентке выполнили репротезирование АК биологическим протезом. Однако следует отметить, что в анамнезе у пациентки было злокачественное новообразование молочной железы, которое требовало курса лучевой терапии. Во втором случае причиной реоперации стал инфекционный эндокардит протеза, пациенту была выполнена сочетанная операция – репротезирование АК механическим протезом, протезирование митрального клапана механическим протезом, закрытие ДМЖП, пластика корня аорты и аортолевопредсердной фистулы ксенопери-

кардиальной заплатой. Таким образом, на сегодняшний день свобода от реоперации составила 97,1 % (рис. 2).

Д.П. Демидов и соавт. показали 5-летний опыт протезирования АК биологическим протезом у пожилых пациентов [6]. Результат исследования выявил, что качество жизни пациентов, независимо от типа биологического протеза, улучшилось.

Соколов соавт. сравнивали результаты «стандартного» протезирования АК и TAVI [7]. Летальность у пациентов в группе TAVI оказалась выше, чем при протезировании АК «стандартным» способом.

R.K. Milewski et al. представили 18-летний опыт протезирования АК. В исследовании сравнивались непосредственные и отдаленные результаты протезирования АК биологическим и механическим протезами у молодых людей. Главным критерием в исследовании служила свобода от повторной операции. Опыт показал, что разницы в проценте реоперации нет [8].

По данным ретроспективного исследования Samuel R. Schnittman et al. после замены АК биопротезом частота инсультов была ниже (5,4 % [95 % ДИ 3,8–7,2 %] против 8,1 %

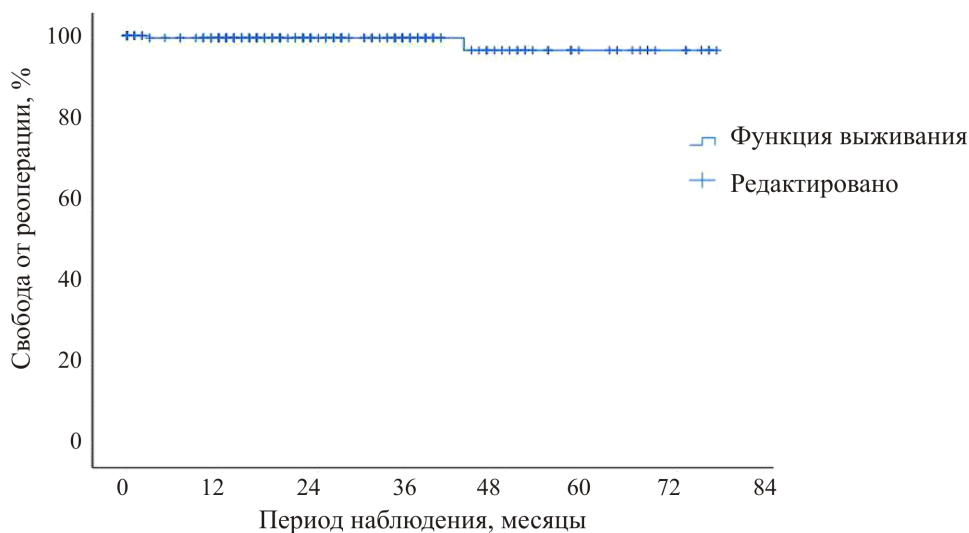


Рис. 2. Свобода от реоперации

(после замены АК механическим протезом) [95 % ДИ 6,3–10,2 %]), частота кровотечений была ниже (4,2 % [95 % ДИ 3,0–5,6 %] по сравнению с 8,4 % [95 % ДИ 6,6–10,4 %]), но частота повторных операций была выше (24,5 % [95 % ДИ 21,3–27,8 %] против 9,3 % [95 % ДИ 7,2–11,7 %]) через 15 лет, по сравнению с механической заменой клапана. Влияние возраста и выбора протеза на выживаемость обнаружено не было (P взаимодействие = 0,16) [9].

Lund and Martin выполнили метаанализ, включавший в себя 17 439 пациентов. Целью исследования было сравнение летальности в отдаленном периоде. При анализе данных обнаружилось, что средний возраст пациентов, получающих механические имплантаты, составляет 58 лет, а биопротезов – 68,8 года. После чего авторы исключили все факторы риска, такие как NYHA III и IV и АКШ. Конечные результаты показали, что процент летальности в двух группах не отличается [10].

В прошлом основным заявленным недостатком биопротезного клапана была его меньшая долговечность, следовательно, склонность к износу клапана или повторной операции. Однако долгосрочное наблюдение за пациентами после протезирования АК биологическим клапаном показало обратное. D.R. Johnston et al. [11] в течение 20 лет наблюдали за 12 569 пациентами, которым были установлены аортальные клапаны Carpentier-Edwards Perimount (CEP). Результаты, опубликованные в 2015 г., показывают, что репротезирование клапана из-за дегенерации створок встречается редко (в целом 15 %). В основном подвергаются повторному вмешательству после 20 лет. Долговечность клапана CEP у молодых пациентов также подтверждается в когортном исследовании, в котором участвовали пациенты в возрасте до 60 лет, использующие биопротез CEP в течение 20 лет [12]. В нем сообщалось о низкой частоте дегенерации створок биопротеза,

составляющей всего $37,2 \pm 5,4$ %, и ожидаемом значении долговечности 17,6 года.

Ruel et al. проанализировали отдаленные результаты пациентов в возрасте 18–50 лет, которым была проведена замена аортального клапана. В их исследование вошло 309 пациентов. Период наблюдения составил 15 лет. Результаты исследования показали, что выживаемость при использовании механических и биологических клапанов не отличается, независимо от частоты повторных операций или дегенерации клапана. Выживаемость больных с механическим протезом составляет 78,9 % в течение 15 лет, а с биопротезом – 79,2 %. Между тем Ruel предположил, что кровотечения, как внутричерепные, так и экстракраниальные, возникают с большей вероятностью у пациентов с механическим протезом в связи с приемом варфарина [13].

Энгиноев и его коллеги показали 10-летний опыт протезирования АК биологическим протезом. По результатам исследования 10-летняя выживаемость составила 58 %, после изолированного вмешательства на АК – 61,3 %, свобода от сердечно-сосудистой смертности после изолированного протезирования АК биологическим протезом составила 89,3 % [14].

K. Ahmed et al. столкнулись с интересным клиническим случаем. Пациент в возрасте 76 лет, перенесший операцию по замене АК биологическим протезом St.Jude в 1980 г., по данным ЭхоКГ на сегодняшний день не имеет никаких дегенеративных и гемодинамических изменений. Долговечность биологического клапана составила 42 года [15].

Некоторые специалисты считают, что сегодняшний день – это эра транскатетерного вмешательства на аортальном клапане (TAVI), имеющего долгосрочные перспективы [16]. Однако TAVI – это сложное вмешательство, требующее подходящей анатомии АК, специализированного оборудования и присутствия обученного медицинского пер-

сонала [17]. В противовес этому убеждению ряд исследований показывает, что TAVI чревато развитием множества осложнений – инсульт (ввиду эмболизации артерии головного мозга) [18], нарушения ритма сердца, требующие имплантации кардиостимулятора [19], обструкция коронарных артерий [20], сосудистые осложнения [21], развитие аортальной недостаточности [22] и т.д. М. Mahavan в своей работе сравнил протезирование АК биологическим протезом и TAVI и продемонстрировал свой 5-летний опыт, результатом которого стал высокий процент развития аортальной регургитации в группе TAVI по сравнению с группой биопротезов. Показатели выживаемости, реоперации и качества жизни не имели значимой разницы [23]. Анализ A. Chakos et al. показал, что 30-дневная смертность после TAVI достигла 8,4 %, также имеются такие осложнения, как инсульт (2,8 %), острое повреждение почек (14,4 %) и потребность в имплантации кардиостимулятора (13,4 %) [24].

Говоря о мини-инвазивности хирургического вмешательства, в нашем центре при изолированном вмешательстве на АК применяется мини-J-стернотомия, которая сохраняет каркас грудной клетки и требует меньшего времени для восстановления пациентов в послеоперационном периоде. По данным Bakr Ali MK et al., мини-J-стернотомия при протезировании АК обеспечивает лучшие послеоперационные результаты, чем полная стернотомия [25].

Таким образом, анализируя наш опыт, хочется отметить, что процент общей выживаемости составил 63 %, но обращает на себя внимание средний возраст пациентов – 70 лет, сопутствующая патология, предшествующие операции на сердце. Также следует подчеркнуть, что среди причин летальности в отдаленном периоде имеются злокачественные новообразования, COVID-19, заболевания мочевыделительной системы. При анализе процента свободы от реоперации,

который в нашем случае составил 97,1 %, – 2 случая, хочется отметить, что в одном случае пациент проходил лучевую терапию, которая по данным исследования McGale увеличивает риск развития клапанных пороков сердца [26].

Согласно полученным данным, биологическое протезирование представляет собой один из вариантов выбора лечения для некоторых групп пациентов, включая пожилых пациентов, пациентов с инфекционным эндокардитом, пациентов с узкими корнями аорты и женщин репродуктивного возраста. Биологические протезы второго и третьего поколений дают хорошие результаты как сразу, так и с течением времени, с уменьшением кальцификации и структурной деградации. В различных клинических условиях выбор протеза позволяет добиться удовлетворительных краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных результатов. Улучшение протезов с меньшей склонностью к кальцификации являются целью дальнейшего технологического прогресса в изготовлении протезов и анализа краткосрочных и долгосрочных результатов при одновременном совершенствовании кардиохирургического лечения. Это перспективное направление в современной сердечно-сосудистой хирургии.

Выводы

Анализ наших данных показал, что госпитальная смертность составила 4,5 %. При достижении вторичных точек следует отметить, что у 23 пациентов в послеоперационном периоде наблюдались нарушения сердечного ритма (у 14 пациентов – фибрилляция предсердий, у 9 – полная АВ-блокада). Эхокардиография в послеоперационном периоде не выявила существенных функциональных и морфологических изменений. В среднесрочном периоде общая выживаемость составила 63 %, а отсутствие повторной операции – 97,1 %. Анализируя этот

процент общей выживаемость, следует отметить сопутствующую патологию и средний возраст пациентов – 70 лет. Таким образом, исследование доказывает, что протезирование АК биологическим клапаном у пожилых людей является безопасным методом лечения патологии АК, который не требует пожизненной антикоагулянтной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Volkmar Falk, Helmut Baumgartner, Jeroen J. Bax, Michele De Bonis I, Christian Hamm, Per Johan Holm, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2017): the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017; 52: 616–664. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx324
2. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Borger M.A., Carrel T.P., De Bonis M., Evangelista A., Falk V. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur. Heart J. 2012; 33 (19): 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
3. Иванов В.А., Евсеев Е.П., Айдамиров Я.А., Попов С.О., Иванова Л.Н., Никитюк Т.Г. Эволюция протезирования митрального клапана. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2018; 7: 23–26. DOI: 10.17116/hirurgia2018723
4. Kuchumov A.G., Makashova A., Vladimirov S., Borodin V., Dokuchaeva A. Fluid-Structure Interaction Aortic Valve Surgery Simulation: A Review. Fluids 2023, 8, 295. DOI: 10.3390/fluids8110295
5. Орловский П.И., Гриценко В.В., Юхнев А.Д., Евдокимов С.В., Гавриленко В.И. Искусственные клапаны сердца. Под редакцией академика РАМН Ю.Л. Шевченко. СПб. 2007; 139–210.
6. Демидов Д.П., Астапов Д.А., Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И. Оценка качества жизни после протезирования аортального клапана биологическими протезами у пациентов пожилого возраста. Патология кровообращения и кардиохирургия 2017; 21 (3): 40–47. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3-40-47
7. Соколов В.В., Пархоменко М.В., Ковалёв А.И. и др. Сравнительная оценка методов протезирования аортального клапана у больных старше 70 лет с аортальным стенозом. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь 2018; 7 (3): 227–233. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-227-233
8. Milewski R.K., Habertbeuer A., Bavaria J.E., Fuller S., Desai N.D., Szeto WY., Korutla V., Vallabhajosyula P. Selection of prosthetic aortic valve and root replacement in patients younger than age 30 years. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 157 (2): 714–725. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.102. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30669231.
9. Schnittman S.R., Adams D.H., Itagaki S., Toyoda N., Egorova N.N., Chikwe J. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 155 (2): 539–547.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.121. Epub 2017 Sep 13. PMID: 29110948.
10. Lund O., Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 132 (1): 20–6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.043. PMID: 16798297.
11. Johnston D.R., Soltesz E.G., Vakil N., Rajeswaran J., Roselli E.E., Sabik J.F. et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. Ann Thorac Surg. 2015; 99 (4): 1239–47. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.070.
12. Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A.-L., Candolfi P., Mirza A., Loardi C., May M.-A. et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. Ann Thorac Surg. 2015; 99 (3): 831–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.030

13. Ruel M., Kulik A., Lam B., Rubens F., Hendry P., Masters R. et al. Longterm outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27 (3): 425–33. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.12.002.
14. Энгиноев С.Т., Кондратьев Д.А., Царовев Б.С., Магомедов Г.М., Рашидова Т.К., Абдурахманов А.А., Абдулмеджидова У.К., Зеньков А.А., Чернов И.И., Тарасов Д.Г. Среднесрочные результаты протезирования аортального клапана биологическим протезом: одноцентровое ретроспективное исследование. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2022; 10 (3): 28–37. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-28-37
15. Ahmed K.A., Ahmed J., Samant A. et al. (August 24, 2023) The Longest Known Survival of a Patient With Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A 42-Year Follow-Up. *Cureus* 15 (8): e44069. DOI: 10.7759/cureus.44069
16. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Søndergaard L., Mumtaz M., Adams D.H., Deeb G.M., Maini B., Gada H., Chetcuti S., Gleason T., Heiser J., Lange R., Merbi W., Oh J.K., Olsen P.S., Piazza N., Williams M., Windecker S., Yakubov S.J., Grube E., Makkar R., Lee J.S., Conte J., Vang E., Nguyen H., Chang Y., Mugglin A.S., Serruys P.W., Kappe-
tein A.P. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017; 376 (14): 1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1700456. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304219.
17. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenbek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38 (36): 2739–2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.
18. Van Mieghem N.M., El Faquir N., Rabbab Z., Rodríguez-Olivares R., Wilschut J., Oublous M., Galema T.W., Geleijnse M.L., Kappe-
tein A.P., Schipper M.E., de Jaegere P.P. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8 (5): 718–24. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.01.020. PMID: 25946445.
19. Siontis G.C., Jüni P., Pilgrim T., Stor-tecky S., Büllsfeld L., Meier B., Wenaweser P., Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (2): 129–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.033. PMID: 25011716.
20. Yin W.H., Lee Y.T., Tsao T.P., Wei J. Delayed Coronary Obstruction after Transcatheter Aortic Valve Replacement – An Uncommon But Serious Complication. *Acta Cardiol Sin*. 2020; 36 (5): 409–415. DOI: 10.6515/ACS.202009_36 (5).20200516A. PMID: 32952350; PMCID: PMC7490610.
21. Mach M., Okutucu S., Kerbel T., Arjo-
mand A., Fatiboglu S.G., Werner P., Simon P., Andreas M. Vascular Complications in TAVR: Incidence, Clinical Impact, and Management. *J Clin Med*. 2021; 10 (21): 5046. DOI: 10.3390/jcm10215046. PMID: 34768565; PMCID: PMC8584339.
22. UK TAVI Trial Investigators; Toff W.D., Hildick-Smith D., Kovac J., Mullen MJM Wendler O., Mansouri A., Rombach I., Abrams K.R., Conroy S.P., Flather M.D., Gray A.M., McCarthy P., Monaghan M.J., Prendergast B., Ray S., Young C.P., Crossman D.C., Cleland J.G.F., de Belder M.A., Ludman P.F., Jones S., Densem C.G., Tsui S., Kuduvali M., Mills J.D., Banning A.P., Sayeed R., Hasan R., Fraser D.G.W., Trivedi U., Davies S.W., Duncan A., Curzen N., Ohri S.K., Malkin C.J., Kaul P., Muir D.F., Owens W.A., Uren N.G., Pessotto R., Kennon S., Awad W.I., Khogali S.S., Matuszewski M., Edwards R.J., Ramesh B.C., Dalby M., Raja S.G., Mariscalco G., Lloyd C., Cox I.D., Redwood S.R., Gunning M.G., Ridley P.D. Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation vs Surgical Aortic Valve Replacement on All-Cause Mortality in Patients With Aortic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327 (19): 1875–1887. DOI:

10.1001/jama.2022.5776. PMID: 35579641; PMCID: PMC9115619.

23. *Madhavan M., Kodali S., Thourani V. et al.* Outcomes of SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Surgical Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82 (2): 109–123. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.049

24. *Chakos A., Wilson-Smith A., Arora S., Nguyen T.C., Dhoble A., Tarantini G., Thielmann M., Vavalle J.P., Wendt D., Yan T.D., Tian D.H.* Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6 (5): 432–443. DOI: 10.21037/acs.2017.09.10. PMID: 29062738; PMCID: PMC5639224.

25. *Bakr Ali M.K., Abdelaal M.M., Elfeky W.M., Abdou Ettish A.A.* Mini-Sternotomy Versus Conventional Sternotomy In Aortic Valve Replacement Surgery; A Comparative Study. *J Pak Med Assoc.* 2023; 73 (Suppl 4) (4): S56–S60. DOI: 10.47391/JPMA.EGY-S4-13. PMID: 37482831.

26. *McGale P., Darby S.C., Hall P., Adolfs-son J., Bengtsson N.O., Bennet A.M., Fornander T., Gigante B., Jensen M.B., Peto R., Rahimi K., Taylor C.W., Ewertz M.* Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* 2011; 100 (2): 167–75. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.016. PMID: 21752480.

REFERENCES

1. *Volkmar Falk, Helmut Baumgartner, Jeroen J. Bax, Michele De Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2017): the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 52: 616–664. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx324

2. *Vabanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H.,*

Borger M.A., Carrel T.P., De Bonis M., Evangelista A., Falk V. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (19): 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.

3. *Ivanov V.A., Evseev E.P., Ajdamirov Ya.A., Popov S.O., Ivanova L.N., Nikityuk T.G.* Evolyuciya protezirovaniya mitral'nogo klapana. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2018; 7: 23–26. DOI: 10.17116/hirurgia2018723 (in Russian).

4. *Kuchumov A.G., Makashova A., Vladimirov S., Borodin V., Dokuchaeva A.* Fluid-Structure Interaction Aortic Valve Surgery Simulation: A Review. *Fluids* 2023, 8, 295. DOI: 10.3390/fluids8110295

5. *Orlovskij P.I., Gricenko V.V., Yubnev A.D., Evdokimov S.V., Gavrilenko V.I.* Iskusstvennye klapany serdca. Pod redakciej akademika RAMN YU.L. Shevchenko. SPb. 2007; 139–210 (in Russian).

6. *Demidov D.P., Astapov D.A., Bogachev-Prokofev A.V., ZHeleznev S.I.* Ocenka kachestva zhizni posle protezirovaniya aortal'nogo klapana biologicheskimi protezami u pacientov pozhilogo vozrasta. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiobirurgiya* 2017; 21 (3): 40–47. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3-40-47 (in Russian).

7. *Sokolov V.V., Parbomenko M.V., Kovalyov A.I. i dr.* Sravnitel'naya ocenka metodov protezirovaniya aortal'nogo klapana u bol'nyh starshe 70 let s aortal'nym stenozom. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'* 2018; 7 (3): 227–233. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-227-233 (in Russian).

8. *Milewski R.K., Habertthauer A., Bavaria J.E., Fuller S., Desai N.D., Szeto WY., Korutla V., Vallabhajosyula P.* Selection of prosthetic aortic valve and root replacement in patients younger than age 30 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157 (2): 714–725. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.102. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30669231 (in Russian).

9. *Schnittman S.R., Adams D.H., Itagaki S., Toyoda N., Egorova N.N., Chikwe J.* Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155 (2):

539–547.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.121. Epub 2017 Sep 13. PMID: 29110948.

10. Lund O., Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132 (1): 20–6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.043. PMID: 16798297.

11. Johnston D.R., Soltesz E.G., Vakil N., Rajeswaran J., Roselli E.E., Sabik J.F. et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99 (4): 1239–47. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.070.

12. Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A.-L., Candolfi P., Mirza A., Loardi C., May M.-A. et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99 (3): 831–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.030

13. Ruel M., Kulik A., Lam B., Rubens F., Hendry P., Masters R. et al. Longterm outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27 (3): 425–33. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.12.002.

14. Enginiev S.T., Kondrat'ev D.A., Caroev B.S., Magomedov G.M., Rashidova T.K., Abdurahmanov A.A., Abdulmedzhidova U.K., Zen'kov A.A., Chernov I.I., Tarasov D.G. Sredne-srochnye rezultaty protezirovaniya aortal'nogo klapana biologicheskim protezom: odnocentrovoe retrospektivnoe issledovanie. *Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. ZHurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo* 2022; 10 (3): 28–37. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-28-37 (in Russian).

15. Ahmed K.A., Ahmed J., Samant A. et al. (August 24, 2023) The Longest Known Survival of a Patient With Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A 42-Year Follow-Up. *Cureus* 15 (8): e44069. DOI: 10.7759/cureus.44069

16. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Søndergaard L., Mumtaz M., Adams D.H., Deeb G.M., Maini B., Gada H., Chetcuti S., Gleason T., Heiser J., Lange R., Merbi W., Ob J.K., Olsen P.S., Piazza N., Williams M., Windecker S., Yakubov S.J., Grube E.,

Makkar R., Lee J.S., Conte J., Vang E., Nguyen H., Chang Y., Mugglin A.S., Serruys P.W., Kappetein A.P. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017; 376 (14): 1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1700456. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304219.

17. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Jung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenbek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38 (36): 2739–2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.

18. Van Mieghem N.M., El Faquir N., Rabbab Z., Rodríguez-Olivares R., Wilschut J., Oublous M., Galema T.W., Geleijnse M.L., Kappetein A.P., Schipper M.E., de Jaegere P.P. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8 (5): 718–24. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.01.020. PMID: 25946445.

19. Siontis G.C., Jüni P., Pilgrim T., Stortecky S., Büllersfeld L., Meier B., Wenaweser P., Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (2): 129–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.033. PMID: 25011716.

20. Yin W.H., Lee Y.T., Tsao T.P., Wei J. Delayed Coronary Obstruction after Transcatheter Aortic Valve Replacement – An Uncommon But Serious Complication. *Acta Cardiol Sin.* 2020; 36 (5): 409–415. DOI: 10.6515/ACS.202009_36 (5).20200516A. PMID: 32952350; PMCID: PMC7490610.

21. Mach M., Okutucu S., Kerbel T., Arjomand A., Fatiboglu S.G., Werner P., Simon P., Andreas M. Vascular Complications in TAVR: Incidence, Clinical Impact, and Management. *J Clin Med.* 2021; 10 (21): 5046. DOI: 10.3390/jcm10215046. PMID: 34768565; PMCID: PMC8584339.

22. UK TAVI Trial Investigators; Toff W.D., Hildick-Smith D., Kovac J., Mullen M.J., Wendler O., Mansouri A., Rombach I., Abrams K.R., Conroy S.P., Flather M.D., Gray A.M., MacCarthy P., Monaghan M.J., Prendergast B., Ray S., Young C.P., Crossman D.C., Cleland J.G.F., de Belder M.A., Ludman P.F., Jones S., Densem C.G., Tsui S., Kuduvalli M., Mills J.D., Banning A.P., Sayeed R., Hasan R., Fraser D.G.W., Trivedi U., Davies S.W., Duncan A., Curzen N., Ohri S.K., Malkin C.J., Kaul P., Muir D.F., Owens W.A., Uren N.G., Pessotto R., Kennon S., Awad W.I., Khogali S.S., Matuszewski M., Edwards R.J., Ramesh B.C., Dalby M., Raja S.G., Mariscalco G., Lloyd C., Cox I.D., Redwood S.R., Gunning M.G., Ridley P.D. Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation vs Surgical Aortic Valve Replacement on All-Cause Mortality in Patients With Aortic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327 (19): 1875–1887. DOI: 10.1001/jama.2022.5776. PMID: 35579641; PMCID: PMC9115619.

23. Madhavan M., Kodali S., Thourani V. et al. Outcomes of SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Surgical Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82 (2): 109–123. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.049

24. Chakos A., Wilson-Smith A., Arora S., Nguyen T.C., Dhoble A., Tarantini G., Thielmann M., Vavalle J.P., Wendt D., Yan T.D., Tian D.H. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017; 6 (5): 432–443. DOI: 10.21037/acs.2017.09.10. PMID: 29062738; PMCID: PMC5639224.

25. Bakr Ali M.K., Abdelaal M.M., Elfeky W.M., Abdou Ettish A.A. Mini-Sternotomy Versus Con-

ventional Sternotomy In Aortic Valve Replacement Surgery; A Comparative Study. *J Pak Med Assoc*. 2023; 73 (Suppl 4) (4): S56–S60. DOI: 10.47391/JPMA.EGY-S4-13. PMID: 37482831.

26. McGale P., Darby S.C., Hall P., Adolfsson J., Bengtsson N.O., Bennet A.M., Fornander T., Gigante B., Jensen M.B., Peto R., Rahimi K., Taylor C.W., Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011; 100 (2): 167–75. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.016. PMID: 21752480.

Финансирование. Исследования выполнены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FSNM-2023-0003).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн работы: Кадыралиев Б.К., Арутюнян В.Б., Кучумов А.Г.

Сбор и обработка материала: Кадыралиев Б.К., Кдралиева Н.В., Энгиноев С.Т.

Написание статьи: Кадыралиев Б.К., Кучумов А.Г.

Статистический анализ: Энгиноев С.Т., Кучумов А.Г.

Исправление статьи: Кадыралиев Б.К., Белов В.А., Арутюнян В.Б., Марченко А.В.

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы.

Поступила: 15.07.2023

Одобрена: 20.07.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Непосредственные и среднесрочные результаты протезирования аортального клапана биологическим протезом у пожилых пациентов: опыт одного центра / Б.К. Кадыралиев, В.А. Белов, В.Б. Арутюнян, А.В. Марченко, Н.В. Кдралиева, С.Т. Энгиноев, А.Г. Кучумов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 61–73. DOI: 10.17816/pmj40661-73

Please cite this article in English as: Kadyraliev B.K., Belov V.A., Arutyunyan V.B., Marchenko A.V., Kdraliev N.V., Enginoyev S.T., Kuchumov A.G. Immediate and medium-term results of aortic valve replacement with biological prosthesis in elderly patients: experience of one center. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 61-73. DOI: 10.17816/pmj40661-73

Научный обзор

УДК 616.12-008.1

DOI: 10.17816/pmj40674-89

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРОКА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

П.В. Лазарьков^{1,2*}, Е.Н. Орехова¹, Я.Б. Ховаева¹, В.А. Белов^{1,2}, О.В. Соловьев³

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

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

³ Кировский государственный медицинский университет, Российская Федерация

POSSIBILITIES OF PREDICTING EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER SURGICAL CORRECTION IN INFANTS OF THE FIRST YEAR OF LIFE WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

P.V. Lazarkov^{1,2*}, E.N. Orekhova¹, Ya.B. Khovaeva¹, V.A. Belov^{1,2}, O.V. Soloviev³

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²S.G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,

³Kirov State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить эхокардиографические показатели у детей первого года жизни с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции порока.

Материалы и методы. Обследовано 205 детей с ДМЖП. Проведено комплексное обследование до операции, через 6, 24 ч и на 10-е сут после операции. Группа контроля – 125 здоровых детей.

© Лазарьков П.В., Орехова Е.Н., Ховаева Я.Б., Белов В.А., Соловьев О.В., 2023

тел. +7 963 872 62 93

e-mail: pvlazarkov@gmail.com

[Лазарьков П.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии, сердечно-сосудистый хирург; Орехова Е.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Ховаева Я.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины; Белов В.А. – главный врач; Соловьев О.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии].

© Lazarkov P.V., Orekhova E.N., Khovaeva Ya.B., Belov V.A., Soloviev O.V., 2023

tel. +7 963 872 62 93

e-mail: pvlazarkov@gmail.com

[Lazarkov P.V. (*contact person) – postgraduate student of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, cardiovascular surgeon; Orekhova E.N. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology; Khovaeva Ya.B. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine; Belov V.A. – Chief Physician; Soloviev O.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy].

Результаты. В раннем послеоперационном периоде миокардиальная дисфункция была выявлена в 30,2 % случаев ($n = 62$). Пациенты дольше находились на искусственной вентиляции лёгких ($p = 0,04$), более длительно пребывали в отделении интенсивной терапии ($p = 0,002$) и стационаре ($p = 0,004$). Выявлены переменные, прогнозирующие послеоперационную миокардиальную дисфункцию: индекс площади ДМЖП (ОШ = 2,7; $p = 0,00001$), продольная деформация левого желудочка (S_{LV} ; ОШ = 2,69; $p = 0,00001$), продольная деформация свободной стенки правого желудочка (S_{RV} ; ОШ = 1,04; $p = 0,0001$) и среднее расчётное давление в лёгочной артерии (ОШ = 1,6; $p = 0,0001$).

Выводы. После операции миокардиальная дисфункция выявлена в 30,2 % случаев. S_{LV} и S_{RV} у детей с миокардиальной дисфункцией демонстрируют ухудшение контрактильности желудочков раньше, чем традиционные показатели систолической функции. Дооперационные $S_{LV} > \leftarrow$ 12 %, $S_{RV} > \leftarrow$ 6 %, индекс площади ДМЖП $> 100,5 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, среднее расчётное давление в лёгочной артерии $> 38 \text{ мм рт. ст.}$ являются независимыми предикторами осложнений, сопровождающихся миокардиальной дисфункцией в первые сутки после закрытия ДМЖП. 4. Осложнения, связанные с миокардиальной дисфункцией, ассоциированы с более длительной ИВЛ, продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре.

Ключевые слова. Дефект межжелудочковой перегородки, хирургическая коррекция, миокардиальная дисфункция, послеоперационные осложнения, прогностические ЭКГ-критерии.

Objective. To study the echocardiographic (Echo-CG) indicators in infants of the first year of life with ventricular septal defect (VSD) in the early postoperative period after surgical correction of the defect.

Materials and methods. Examination of 205 infants with VSD was carried out. Complex examination before the surgery, 6, 24 hours and the day 10th after the surgery was fulfilled.

Results. In the early postoperative period, myocardial dysfunction (MD) was detected in 30.2 % of cases ($n = 62$). The patients were longer subjected to artificial lung ventilation ($p = 0.04$), had a longer period of staying in the intensive care unit ($p = 0.002$) and hospital ($p = 0.004$). The data, predicting the postoperative MD were revealed including VSD area index (OR 2.7; $p = 0.00001$), longitudinal deformation of the left ventricle (S_{LV} ; OR 2.69; $p = 0.00001$), longitudinal deformation of the free wall of the right ventricle (S_{RV} ; OR 1.04; $p = 0.0001$) and the average estimated pressure in the lung artery (OR 1.6; $p = 0.0001$).

Conclusions. 1. After the surgery, MD was detected in 30.2 % of cases. 2. S_{LV} and S_{RV} in infants with MD demonstrate the aggravation of ventricular contractility earlier than traditional indicators of the systolic function. 3. Preoperative $S_{LV} > \leftarrow$ 12 %, $S_{RV} > \leftarrow$ 6 %, VSD area index $> 100,5 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, average estimated pressure in the lung artery $> 38 \text{ мм Hg}$ are independent predictors of complications accompanied by MD during the first day after the VSD closure. 4. Complications, connected with longer ALV, are associated with duration of staying in the intensive care unit and hospital.

Keywords. Ventricular septal defect, surgical correction, myocardial dysfunction, postoperative complications, prognostic ECG-criteria.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на оптимистичные результаты хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), развитие миокардиальной дисфункции может осложнить течение раннего послеоперационного периода [1–15]. В литературе описано множество клинических сценариев миокардиальной дисфункции, развивающихся непосредственно после закрытия ДМЖП: синдром низкого сердечного выброса (НСВБ), синдром

правожелудочковой дисфункции (СПЖД), синдром миокардиального повреждения (МП), аритмический синдром [1; 3; 12–14]. Послеоперационная дисфункция миокарда имеет широкий спектр установленных причин и патогенетических механизмов, но факторы риска и предикторы её развития остаются до конца не изученными [1; 15; 16]. Данные исследователей показывают, что сохраняющаяся в ряде случаев миокардиальная дисфункция, особенно правого желудочка (ПЖ), в отдаленном периоде может стать ве-

душей причиной субоптимального результата коррекции порока [3; 17]. Следовательно, тщательная динамическая оценка функции левого желудочка (ЛЖ) и ПЖ у детей с ДМЖП в до- и послеоперационном периоде является актуальной клинической задачей.

В повседневной клинической практике эхокардиография (ЭхоКГ) остаётся методом первой линии [6; 8]. Однако использование конвенциональных ЭхоКГ-показателей у детей с ДМЖП может предоставлять неполную функциональную информацию, так как гемодинамика порока, связанная с изменёнными условиями пред- и постнагрузки, может маскировать имеющуюся желудочковую дисфункцию [15; 17]. Ультразвуковые параметры продольной деформации (*strain* и *strain rate*) все чаще используются как универсальные маркёры нарушений контрактильности миокарда обоих желудочков у детей [4; 6; 8; 17]. Но насколько дооперационные значения ЭхоКГ-показателей связаны с риском развития миокардиальной дисфункции у детей первого года жизни с ДМЖП, как меняются эти переменные после хирургической коррекции порока и какова их предсказательная ценность для развития синдромов, связанных с миокардиальной дисфункцией, – остаётся не выясненным.

Цель исследования – изучить эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели как возможные прогностические критерии развития осложнений, связанных с миокардиальной дисфункцией у детей первого года жизни с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции порока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой

хирургии имени С.Г. Суханова» МЗ РФ (г. Пермь). Протокол исследования и форма информированного согласия на участие в исследовании одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ (протокол № 3). Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании получено от родителей всех детей. Все данные получены проспективно. Последовательно включались поступающие в стационар дети от одного месяца до года с изолированным перимембранозным ДМЖП при наличии следующих критериев: отношение легочного к системному кровотоку (Qp/Qs) $\geq 1,5$; 1, отсутствие сопутствующей патологии, согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: предшествующий паллиативный этап коррекции; другие ВПС; вес при рождении менее 2 кг; гестационный возраст при рождении менее 36 недель. Группа сравнения – 125 клинически здоровых детей, сопоставимых с обследованными пациентами по полу, возрасту, весу, росту, площади поверхности тела (ППТ, базовые характеристики детей представлены в табл. 1). Пациенты обследовались в соответствии с клиническими рекомендациями [5]. Для оценки миокардиального повреждения определяли плазменный уровень тропонина I (TN-I) (норматив 0,034–0,120 нг/мл). Трансторакальную ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом сканере Acuson SC 2000 в соответствии с принятыми стандартами и протоколами [4; 6–9; 11; 18]. Все параметры оценивались в динамике: до операции, через 6 ч, через сутки и через 10 дней после операции. Закрытие ДМЖП выполнялось в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца. Для защиты миокарда и остановки сердца использовались два типа растворов: официальный «Кустодиол» (в 50,2 % случаев, $n = 103$) и кровяная тепловая кардиopleгия («Дель Нидо», 49,7 % случаев, $n = 102$). Изучались

Таблица 1

Клинические и ЭхоКГ характеристики пациентов в группах сравнения

Показатель, единицы измерения	Пациенты с ДМЖП ($n = 206$), Me [25; 75-й процентиля]	Клинически здоровые дети ($n = 125$), Me [25; 75-й процентиля]	Результат Mann – Whitney U Test: $Z(p)$ или p (chi-square)
Возраст, мес.	5 [3; 7]	5,9 [3; 9]	$U = 11300,5; Z = -1,7 (p = 0,07)$
Вес, кг	5,8 [5; 7]	6,3 [4,2; 8]	$U = 12446; Z = -0,4 (p = 0,66)$
ППТ, м ²	0,31 [0,27; 0,34]	0,33 [0,2; 0,37]	$U = 33326,5; Z = -0,7 (p = 0,47)$
Пол, % / n мальчиков	57,07 % / 117	56,8 % / 71	$P = 0,97$
ЧСС, мин	133 [128; 141]	124 [111; 135]	$U = 7417; Z = 6,4 (p = 0,0001) *$
$P_{\text{ср}}$ ЛА, мм рт. ст.	34 [29,9; 38,7]	11,4 [10; 13,8]	$U = 126; Z = 15 (p = 0,00001) *$
Ф.к. СН, Ross % (n)	I ф.к. – 7,8 % ($n = 16$) II ф.к. – 61,4 % ($n = 126$) III ф.к. – 30,7 % ($n = 63$)	–	–
Индекс площади ДМЖП, мм ² /м ²	89 [60; 121,5]	–	–
Соотношение размера ДМЖП к ФК АК	0,9 [0,7; 1,1]	–	–
Qp/Qs	3 [2,4; 3,8]	–	–
Пиковый межжелудоч- ковый градиент, мм рт. ст.	19 [14; 23]	–	–
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	27,06 [20,8; 34]	28,7 [20,2; 35]	$U = 12601; Z = -0,26 (p = 0,8)$
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	46,2 [37,8; 53,2]	63 [55; 73]	$U = 4546; Z = -9,8 (p = 0,00001) *$
ФВ ЛЖ, %	66 [61; 69]	65 [63; 70]	$U = 12620; Z = -0,2 (p = 0,81)$
УИ, мл/м ²	20,7 [17; 25,8]	41,2 [36,9; 47,4]	$U = 1098; Z = -13 (p = 0,00001) *$
СИ, л/мин/м ²	2,39 [1,95; 2,85]	4,63 [3,8; 5,3]	$U = 1002; Z = -14 (p = 0,00001) *$
S_{lv} , %	«→» 14,6 [«→» 17,9; «→» 11,6]	«→» 20,3 [«→» 16; «→» 21]	$U = 2544; Z = 12,2 (p = 0,00001) *$
SR_{lv} , с ⁻¹	«→» 0,87 [«→» 1,03; «→» 0,61]	«→» 0,96 [«→» 1,12; «→» 0,86]	$U = 8550; Z = 5,07 (p = 0,00001) *$
Е/А ЛЖ	1,1 [1–1,3]	1,05 [1; 1,1]	$U = 9261; Z = 4,2 (p = 0,002) *$
Е/ e_m	8,1 [5; 12,8]	3,9 [3,4; 4,5]	$U = 3890; Z = 10,6 (p = 0,000001) *$
Е/А ПЖ	0,9 [0,8; 1]	0,96 [0,9; 1]	$U = 8981; Z = -5,5 (p = 0,012) *$
Е/ e_s	9 [7; 10]	3,1 [2,3; 3,7]	$U = 860; Z = 14,2 (p = 0,001) *$
Диаметр ПЖ, мм	16 [15; 16]	11 [10; 12]	$U = 304; Z = 14,9 (p = 0,001) *$
TAPSE, мм	7 [5; 8]	12 [11; 13]	$U = 1200; Z = 13,8 (p = 0,001) *$
ФИП ПЖ, %	35 [31; 40]	53 (49; 55)	$U = 384,5; Z = 14,8 (p = 0,001) *$
S_{rv} , %	«→» 7,32 [«→» 9; «→» 5]	«→» 20,3 [«→» 21,5; «→» 8,3]	$U = 10; Z = 15,22 (p = 0,001) *$
SR_{rv} , с ⁻¹	«→» 0,65 [«→» 0,92; «→» 0,48]	«→» 1,5 [«→» 1,95; «→» 1,1]	$U = 2508; Z = 12,2 (p = 0,001) *$

Примечание: * – различия между группами статистически значимы; ППТ – площадь поверхности тела; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ф.к. – функциональный класс; СН – сердечная недостаточность; ФК АК – диаметр фиброзного кольца аортального клапана; $P_{\text{ср}}$ ЛА – среднее расчетное давление в лёгочной артерии; ЧСС – частота сердечных сокращений; индекс КСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объёма левого желудочка; индекс КДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объёма ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; УИ – ударный индекс; СИ – сердечный индекс; S_{lv} – продольная деформация ЛЖ; SR_{lv} , с⁻¹ – скорость продольной деформации ЛЖ; Е/А ЛЖ – соотношение пиков трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ; Е/ e_m – соотношение пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока к пиковой скорости движения латеральной части фиброзного митрального кольца; Е/ e_s – соотношение пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока к пиковой скорости движения латеральной части фиброзного трикуспидального кольца; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФИП ПЖ – фракционное измерение ПЖ; S_{rv} – продольная деформация свободной стенки ПЖ; SR_{rv} – скорость продольной деформации свободной стенки ПЖ.

интраоперационные переменные: вариант кардиоopleгии, время искусственного кровообращения (ВИК, медиана (*Me*) 43 мин [38; 52]), длительность пережатия аорты (ДПА, *Me* 25 мин [21; 32]). Для характеристики осложнений, сопровождавшихся миокардиальной дисфункцией в раннем послеоперационном периоде у детей с ДМЖП, были оценены следующие синдромы: СНСВ (стойкое снижение СИ < 2 л/мин/м² в течение первых суток, сохраняющееся на фоне проводимой терапии, +/- признаки тканевой гипоперфузии, олигурия, метаболический ацидоз, инотропная поддержка или экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭКМО); СПЖД (гипотония, повышение ЦВД > 15 мм рт. ст. при отсутствии рентгенологических признаков застоя в легких, низкое давление наполнения ЛЖ, снижение TAPSE и/или ФИП ПЖ ниже исходных значений); синдром МП (стойкое повышение уровня TN-I, сохраняющее максимальные значения через 24 ч после операции, сопровождающееся изменениями на ЭКГ в виде элевации или депрессии сегмента ST более 1 мм в 2 и более смежных отведениях, снижение ФВ ЛЖ < 50 %); аритмический синдром (наджелудочковые или желудочковые нарушения ритма сердца, требующие кардиоверсии) [1; 12–16]. Анализировались: продолжительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), потребность в кардиотонической поддержке (инотропный индекс (ИИ) и вазоактивный инотропный индекс (ВИЗ) за 1-е сут после операции), продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре, смерть.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica (версия 10) и MedCalc (версия 11.5.0.0). Непрерывные данные проверены с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены как медиана (*Me*) и

межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля [Q_{25} ; Q_{75}]). Описательный анализ был выполнен с использованием таблиц частот для категориальных переменных (chi-square, с поправкой Yates). Сравнение исходных количественных показателей исследуемой группы и здоровых детей с учетом распределения, проводилось с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Множественные сравнения количественных параметров проведены с использованием *H*-критерия Краскела – Уоллиса, а апостериорные сравнения – с применением теста Тьюки (Tukey HDS test). Корреляционный тест Спирмена использовался для оценки тесноты и направления связи между показателями (ранговый коэффициент корреляции – S_r). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Проведен унивариантный регрессионный анализ для выявления значимых переменных (при $p < 0,05$). Многофакторная логистическая регрессия для определения значимых предикторов. В качестве дихотомической зависимой переменной в логистической регрессии было выбрано наличие или отсутствие любого синдрома с миокардиальной дисфункцией. ROC-анализ для определения чувствительности, специфичности, точек разделения дооперационных ЭхоКГ-показателей, обнаруживших предиктивное значение для послеоперационной миокардиальной дисфункции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ДМЖП до операции закономерно различались, по сравнению со здоровыми обследованными, по следующим параметрам (см. табл. 1): частоте сердечных сокращений, расчётному среднему давлению в ЛА, диаметру ПЖ, КДО и ЛЖ, УИ и СИ. Различий в показателях ФВ ЛЖ у детей с ДМЖП и здоровых не было, но продольная механика ЛЖ была значимо снижена у пациентов

с ДМЖП. У детей с ДМЖП выявлены более высокие показатели соотношений Е/А ЛЖ. Продольная механика свободной стенки ПЖ имели статистически значимые различия. Соотношения Е/А ПЖ и Е/е₁ были значимо выше, чем у здоровых обследованных. Значения TN-I (*Me* 0,03 нг/мл [0,02; 0,05]) у детей с ДМЖП не превышали до операции нормативный диапазон. Госпитальной летальности не было. Герметичное закрытие дефекта было достигнуто в 97,01 % случаев (*n* = 199). Медиана продолжительности ИВЛ составила 20 ч, а ИВЛ более 24 ч потребовалась в 19 % случаев (*n* = 39). За первые сутки после операции *Me* ИИ и *Me* ВИЗ не различались и составили 3. Медиана продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии составила 2 дня, потребность находиться в ОРИТ более 5 дней обнаружилась в 13 % случаев (*n* = 27). Медиана длительности госпитализации составила 14 дней, необходимость в пребывании в стационаре более 18 дней была выявлена в 23,9 % случаев (*n* = 49).

Динамика ФВ ЛЖ характеризовалась максимальным снижением через 24 ч (*Me* по сравнению с дооперационными значениями составила 27 %, *p* = 0,0001) с достижением дооперационных значений к 10-м сут после операции (табл. 2). СИ снижался раньше, чем ФВ ЛЖ, максимально через 6 ч (*Me* снижения СИ по сравнению с дооперационными показателями составила 36 %, *p* = 0,00001) и также нормализовался к 10-м послеоперационным суткам, даже превышая дооперационные значения. Продольная механика ЛЖ, как и СИ, демонстрировали самые низкие значения раньше, чем снизилась ФВ ЛЖ: уже через 6 ч после операции (по сравнению с дооперационными данными) *S_{LV}* снизился на 51 % (*p* = 0,0001) а *SR_{LV}* на 38 % (*p* = 0,001) с оптимизацией до предоперационных значений к 10-м сут после операции. TN-I статистически значимо возрос через 6 ч после операции с последующей нормализацией к 10-му дню

после операции. Концентрация тропонина через 6 ч после операции коррелировала с вариантом кардиоплегии (*R_s* = 0,38; *p* = 0,04), длительностью ИВЛ (*R_s* = 0,15; *p* = 0,03), продолжительностью пребывания в ОРИТ (*R_s* = 0,16; *p* = 0,04), индексом площади ДМЖП (*R_s* = 0,14; *p* = 0,02), а через сутки – с ВИК (*R_s* = 0,13; *p* = 0,03) и с ДПА (*R_s* = 0,25; *p* = 0,02). Параметры продольной механики свободной стенки ПЖ (*S_{RV}* снизился на 39 %, а *SR_{RV}* – на 22 % через 6 ч). Пиковое снижение TAPSE и ФИП ПЖ обнаружилось позже, через 24 ч (TAPSE снизился на 24 %, а ФИП ПЖ – на 26 %). Несмотря на тенденцию к улучшению, на 10-е послеоперационные сутки ФИП ПЖ и TAPSE не достигли исходного диапазона значений. В раннем послеоперационном периоде СНСВ выявлен у 6,3 % пациентов (*n* = 13), в 1,46 % случаев (*n* = 3) была использована ЭКМО (с последующим успешным отлучением через 96, 144, 168 ч). СИ через 24 ч после операции у пациентов с СНСВ составлял 1,4 против 2,66 л/мин/м² у детей без СНСВ (*U* = 211; *Z* = 5; *p* = 0,000001). Следует также отметить, что снижение СИ по сравнению с дооперационными значениями обнаружено у 80,4 % пациентов (*n* = 165), а снижение СИ менее 2 л/мин/м² выявлено у 34,6 % (*n* = 71) через 6 ч после операции, однако лишь у 6,3 % из 205 пациентов были признаки тканевой гипоперфузии, гиперлактатемии, нестабильности гемодинамики, у остальных же – только ЭхоКГ-маркёры, отражающие снижение функции ЛЖ, и уже через сутки у них отмечена нормализация или повышение СИ выше 2 л/мин/м². У пациентов с СНСВ ИИ в 1-е сут составил *Me* 5,9, а ВИЗ – 20,5, что существенно отличалось от потребности в инотропной и вазоактивной поддержке у детей без СНСВ. Пациенты с СНСВ и без него также значимо различались по концентрации лактата сыворотки в первые послеоперационные сутки: у пациентов с СНСВ *Me* составила 5,8, без СНСВ – 1,5 ммоль/л

Таблица 2

Основные ЭхОКГ показатели и тропонин I у детей с дефектом межжелудочковой перегородки до операции и в раннем послеоперационном периоде

Показатель, ед. измерения	До операции (I, n = 205)	Через 6 ч (II, n = 205)	Через 24 ч (III, n = 205)	Через 10 дней (IV, n = 205)	Kruskal – Wallis test, p (n = 820)	Tukey HSD test; Between MS
TN-I, нг/мл	0,03 [0,02; 0,05]	6 [5,4; 7,1]	4,3 [3,4; 5,7]	0,1 [0,1; 0,2]	$H(3) = 703$, $p = 0,0001^*$	1,8, df 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,00008^*$	I–IV $p = 0,25$	II–III $p = 0,00008^*$	II–IV $p = 0,00008^*$	III–IV $p = 0,00009^*$
ФВ ЛЖ, %	66 [61; 69]	55 [45; 60]	48 [40; 55]	52 [44; 58]	$H(3) = 344$, $p = 0,0001^*$	84,8, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,00008^*$	I–IV $p = 0,00008^*$	II–III $p = 0,00008^*$	II–IV $p = 0,8$	III–IV $p = 0,00009^*$
СИ, л/мин/м ²	2,39 [1,95; 2,85]	1,52 [1,06; 2,08]	2,3 [1,7; 3,1]	3,01 [2,55; 3,6]	$H(3) = 244$, $p = 0,0001^*$	7, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,63$	I–IV $p = 0,00008^*$	II–III $p = 0,00008^*$	II–IV $p = 0,00008^*$	III–IV $p = 0,00008^*$
S_{lv} , %	«→ 14,6 [«→ 17,9; «→ 11,6]	«→ 3,5 [«→ 8; «→ 2,5]	«→ 12,1 [«→ 16,1; «→ 7,5]	«→ 15 [«→ 17,9; «→ 12,4]	$H(3) = 311$, $p = 0,0001^*$	17,9, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,00008^*$	I–IV $p = 0,9$	II–III $p = 0,00008^*$	II–IV $p = 0,00008^*$	III–IV $p = 0,00008^*$
SR_{lv} , с ⁻¹	«→ 0,87 [«→ 1,03; «→ 0,61]	«→ 0,44 [«→ 1; «→ 0,3]	«→ 0,65 [«→ 0,85; «→ 0,48]	«→ 0,82 [«→ 1; «→ 0,68]	$H(3) = 121$, $p = 0,0001^*$	1, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,63$	I–IV $p = 0,7$	II–III $p = 0,18$	II–IV $p = 0,00008^*$	III–IV $p = 0,00008^*$
S_{rv} , %	«→ 7,32 [«→ 9; «→ 5]	«→ 4 [«→ 8; «→ 3]	«→ 5 [«→ 6; «→ 4]	«→ 9 [«→ 12; «→ 6]	$H(3) = 190$, $p = 0,0001^*$	1, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,00008^*$	I–IV $p = 0,00008^*$	II–III $p = 0,84$	II–IV $p = 0,00008^*$	III–IV $p = 0,00008^*$
SR_{rv} , с ⁻¹	«→ 0,65 [«→ 0,92; «→ 0,48]	«→ 0,44 [«→ 0,8; «→ 0,26]	«→ 0,41 [«→ 0,54; «→ 0,31]	«→ 0,55 [«→ 0,77; «→ 0,32]	$H(3) = 93,3$, $p = 0,0001^*$	1, df = 816
SR_{rv} попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,00008^*$	I–IV $p = 0,0005^*$	II–III $p = 0,1$	II–IV $p = 0,009^*$	III–IV $p = 0,00008^*$
ФИП ПЖ, %	35 [31; 40]	30 [26; 33]	25 [20; 29]	29 [26; 32]	$H(3) = 226,9$, $p = 0,0001^*$	43, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,00008^*$	I–IV $p = 0,00008^*$	II–III $p = 0,00008^*$	II–IV $p = 0,9$	III–IV $p = 0,00008^*$
TAPSE, мм	7 [5; 8]	4,2 [3,6; 5,5]	4 [3; 4,5]	6 [5; 8]	$H(3) = 261$, $p = 0,0001^*$	3,4, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,00008^*$	I–III $p = 0,00008^*$	I–IV $p = 0,08$	II–III $p = 0,05$	II–IV $p = 0,00008^*$	III–IV $p = 0,00008^*$
Е/А ПЖ	0,9 [0,8; 1]	0,75 [0,79; 0,9]	0,9 [0,72; 1]	0,74 [0,65; 0,9]	$H(3) = 55,4$, $p = 0,00001^*$	0,1, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,7$	I–III $p = 0,3$	I–IV $p = 0,04^*$	II–III $p = 0,03^*$	II–IV $p = 0,37$	III–IV $p = 0,0001^*$
E/e_t	9 [7; 10]	9,8 [8; 11]	10 [8,5; 11]	10 [8; 12]	$H(3) = 30,1$, $p = 0,00001^*$	7,8, df = 816
Попарные сравнения	I–II $p = 0,03^*$	I–III $p = 0,0003^*$	I–IV $p = 0,00009^*$	II–III $p = 0,54$	II–IV $p = 0,36$	III–IV $p = 0,9$

Примечание: * – различия статистически значимы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СИ – сердечный индекс; S_{lv} – продольная деформация ЛЖ; SR_{lv} , с⁻¹ – скорость продольной деформации ЛЖ; Е/А ПЖ – соотношение пиков транстрикуспидального кровотока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ПЖ; E/e_t – соотношение пиковой скорости раннего диастолического транстрикуспидального кровотока к пиковой скорости движения латеральной части фиброзного трикуспидального кольца; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФИП ПЖ – фракционное измерение ПЖ; SR_{rv} – продольная деформация свободной стенки ПЖ; SR_{rv} – скорость продольной деформации свободной стенки ПЖ; «→» здесь и далее знак «минус».

($U = 12$; $Z = 5,9$; $p = 0,00001$). Выявлены корреляции таких дооперационных показателей и интраоперационных факторов с развитием СНСВ у обследованных детей в раннем послеоперационном периоде, как: S_{LV} ($S_R = 0,72$; $p = 0,02$), S_{RV} ($S_R = 0,48$; $p = 0,01$), индекс площади ДМЖП ($S_R = 0,62$; $p = 0,01$), ДПА ($S_R = 0,49$; $p = 0,03$), УИ ($S_R = -0,14$; $p = 0,01$), ФИП ПЖ ($SR = -0,31$; $p = 0,04$), вес пациента ($S_R = -0,47$; $p = 0,001$), возраст ($S_R = -0,5$; $p = 0,001$).

СПЖД обнаружен у 3,14 % ($n = 7$) пациентов в первые послеоперационные сутки. Выявлена существенная разница в показателях S_{RV} и SR_{RV} на 1-е сут после операции у пациентов с СПЖД ($Me S_{RV} - 1\%$; $Me SR_{RV} - 0,12 \text{ c}^{-1}$) ($Me S_{RV} - 5\%$; $U = 2$; $Z = 4$; $p = 0,00008$; $Me SR_{RV} - 0,46 \text{ c}^{-1}$; $U = 49$; $Z = -4,2$; $p = 0,00003$). Обращает на себя внимание значимое угнетение параметров S_{RV} и SR_{RV} у 50,7 % пациентов ($n = 104$) через 6 ч после операции, однако у 47,3 % детей выявленные ЭхоКГ-изменения не сопровождались клиническими проявлениями ПЖ недостаточности и имели тенденцию к улучшению к концу первых суток после операции. Кроме того, у больных с СПЖД выявлены более низкие значения СИ ($Me 2,06 \text{ л/мин/м}^2$) по сравнению с пациентами без СПЖД ($Me 2,3 \text{ л/мин/м}^2$; $U = 316$; $Z = 4,5$; $p = 0,007$). Некоторые дооперационные ЭхоКГ-параметры обнаружили статистически значимую связь с СПЖД после операции: S_{RV} ($S_R = 0,51$; $p = 0,001$), SR_{RV} ($S_R = 0,27$; $p = 0,001$), индекс площади ДМЖП ($S_R = 0,23$; $p = 0,01$), Qp/Qs ($S_R = 0,24$; $p = 0,002$), среднее расчётное давление в ЛА ($S_R = 0,45$; $p = 0,001$).

Синдром МП через сутки после операции выявлен в 10,7 % случаев ($n = 22$). Концентрация TN-I (см. табл. 2) у пациентов с синдромом МП на 1-е сут после операции существенно отличалась от таковой у пациентов без него. ФВ ЛЖ у пациентов с синдромом МП была статистически значимо ниже, чем

у пациентов без МП. Следует указать, что через сутки после операции ФВ ЛЖ снизилась, по сравнению с дооперационными значениями, в 82,9 % случаев ($n = 170$), но в 72 % случаев не была ассоциирована с синдромом МП. Пациенты с синдромом МП и без него также достоверно различались по СИ. Параметры S_{LV} и SR_{LV} в первые послеоперационные сутки также существенно различались: у пациентов с синдромом МП: $Me S_{LV}$ составила « $\rightarrow$ » 5,1 %, $Me SR_{LV} - \leftarrow$ » $0,38 \text{ c}^{-1}$, тогда как у детей без синдрома МП $Me S_{LV}$ составила « $\rightarrow$ » 10,4 %, $Me SR_{LV} - \leftarrow$ » $0,5 \text{ c}^{-1}$ ($U = 9$; $Z = -4,4$; $p = 0,001$ и $U = 61$; $Z = -2,5$; $p = 0,008$ соответственно). Обнаружены корреляции таких дооперационных показателей и интраоперационных факторов с развитием синдрома МП, как возраст пациента ($S_R = -0,34$; $p = 0,001$), ППТ ($S_R = -0,42$; $p = 0,01$), ВИК ($S_R = 0,39$; $p = 0,02$), ДПА ($S_R = 0,34$; $p = 0,02$), S_{LV} ($S_R = 0,21$; $p = 0,02$), индекс площади ДМЖП ($S_R = 0,19$; $p = 0,02$).

Аритмический синдром выявлен в 4,87 % ($n = 10$) случаев у пациентов в первые послеоперационные сутки. У детей с аритмическим синдромом отмечен существенно сниженный S_{LV} , Me которого в первые послеоперационные сутки составила « $\rightarrow$ » 6,05 %, тогда как у детей без нарушений ритма $Me S_{LV}$ составила « $\rightarrow$ » 12,4 % ($U = 614$; $Z = -1,9$; $p = 0,04$). ФВ ЛЖ у пациентов с аритмическим синдромом была статистически значимо ниже ($Me 29,5\%$) по сравнению с пациентами без аритмий ($Me 48\%$; $U = 504$; $Z = -2,5$; $p = 0,01$). Отмечена достоверная разница в концентрации лактата сыворотки в первые послеоперационные сутки: у пациентов с аритмическим синдромом Me лактата составила 2,5, без нарушений ритма – $Me 1,4 \text{ ммоль/л}$ ($U = 204$; $Z = -2,5$; $p = 0,01$). Обнаружена существенная разница в ЭхоКГ-параметре, отражающем давление наполнения ПЖ у пациентов с аритмическим синдромом и без него ($Me E/e_i$ 11 против $Me 8,4$

соответственно; $U = 586$; $Z = -2,1$; $p = 0,03$). Выявлены корреляции таких дооперационных переменных и интраоперационных факторов с развитием аритмического синдрома в раннем послеоперационном периоде, как ФВ ЛЖ ($S_r = -0,24$; $p = 0,01$), S_{rv} ($S_r = 0,13$; $p = 0,01$), индекс площади ДМЖП ($S_r = 0,15$; $p = 0,02$), ДПА ($S_r = 0,4$; $p = 0,01$), ППТ ($S_r = -0,16$; $p = 0,03$). Таким образом, в раннем послеоперационном периоде осложнения, сопровождавшиеся проявлениями миокардиальной дисфункции, выявлены в 30,2 % случаев ($n = 62$). Пациенты с синдромами, ассоциированными с миокардиальной дисфункцией, и без таковой существенно различались по длительности ИВЛ (с дисфункцией Me 30 ч, без дисфункции Me 20,9 ч; $U = 3690$; $Z = 2,9$; $p = 0,04$), длительности пребывания в ОРИТ (с дисфункцией Me 3 дня, без дисфункции Me 1,3 дня; $U = 3321$; $Z = 2,8$; $p = 0,002$) и продолжительности госпитализации (с дисфункцией Me 18 дней, без дисфункции Me 12 дней, $U = 4432$, $Z = 2,5$, $p = 0,004$). Значимые по результатам корреляционного анализа ЭхоКГ-переменные были

включены в одномерный, затем в многомерный логистический регрессионный анализ, где определены дооперационные предикторы развития синдромов, связанных с миокардиальной дисфункцией в раннем послеоперационном периоде: S_{lv} , S_{rv} , ФИП ПЖ, среднее расчётное давление в ЛА, индекс площади ДМЖП (табл. 3). Выполнен ROC-анализ с изучением чувствительности, специфичности и точек разделения для S_{lv} , S_{rv} , ФИП ПЖ, среднего расчётного давления в ЛА, индекса площади ДМЖП в отношении способности предсказать развитие синдромов, связанных с миокардиальной дисфункцией в раннем послеоперационном периоде. Обнаружено, что индекс площади ДМЖП обладал максимальной чувствительностью (85 %, AUC 0,89) с точкой разделения $> 100,5 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, а максимальной специфичностью – такие параметры, как S_{lv} (97 %, AUC 0,95) с точкой разделения $> \leftarrow$ 12 % и среднее расчётное давление в ЛА (87,4 %, AUC 0,78) с точкой разделения $> 38 \text{ мм рт. ст.}$ (рисунок, табл. 4).

Таблица 3

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа ЭхоКГ-переменных для прогноза синдромов, связанных с миокардиальной дисфункцией

Показатель, ед. измерения	<i>B</i>	<i>SE</i>	Хи квадрат Вальда	Отношение шансов	95 % ДИ	<i>P</i>
S_{lv} , %	-11,3	1,8	40,8	2,69	1,6–30	0,00001*
S_{rv} , %	-2,4	0,5	18,3	1,04	0,5–11,8	0,0001*
ФВ ЛЖ, %	0,38	0,9	0,15	–	–	0,08
ФИП ПЖ, %	2,69	0,6	1,61	0,9	0,25–2	0,04*
СИ, л/мин/м ²	-3,4	4,2	0,5	–	–	0,06
P_{cp} ЛА	7,16	1,1	26,7	1,6	0,9–13	0,0001*
Qp/Qs	-4,9	5,7	0,7	–	–	0,09
Индекс площади ДМЖП мм ² /м ²	6,98	0,9	50,1	2,7	1,7–40,8	0,00001*

Примечание: * – различия статистически значимы; *B* – коэффициент регрессии, *SE* – стандартная ошибка; ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; P_{cp} ЛА – среднее расчетное давление в лёгочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СИ – сердечный индекс; S_{lv} – продольная деформация ЛЖ; SR_{lv} , с⁻¹ – скорость продольной деформации ЛЖ; ФИП ПЖ – фракционное измерение ПЖ; S_{rv} – продольная деформация свободной стенки ПЖ; SR_{rv} – скорость продольной деформации свободной стенки ПЖ.

Таблица 4

Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности, площади под кривой дооперационных ЭхоКГ-предикторов для прогноза синдромов, связанных с миокардиальной дисфункцией в раннем послеоперационном периоде

Показатель, ед. измерения	Se	Sp	cut-off value	AUC	SE	Z статистика	95 % ДИ	P
S_{LV} %	79	97	> «-» 12	0,95	0,01	30,9	0,91–0,97	0,0001*
S_{RV} %	66,1	79	> «-» 6	0,8	0,03	8,9	0,74–0,85	0,0001*
Индекс площади ДМЖП, мм ² /м ²	85,5	84,6	100,5	0,89	0,02	16	0,8–0,9	0,0001*
ФИП ПЖ, %	41,9	69,9	< 32	0,52	0,04	0,35	0,4–0,58	0,7
$P_{\text{р.}} \text{ ЛА, мм рт. ст.}$	58,1	87,4	> 38	0,78	0,03	7,79	0,72–0,83	0,0001*

Примечание: * – различия статистически значимы; Se (Sensitivity) – чувствительность параметра, Sp (Specificity) – специфичность параметра; cut-off value – точка разделения; AUC (Area Under Curve) – численный показатель площади под кривой; SE – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; $P_{\text{р.}} \text{ ЛА}$ – среднее расчётное давление в лёгочной артерии; S_{LV} – продольная деформация ЛЖ; S_{RV} , с⁻¹ – скорость продольной деформации ЛЖ; ФИП ПЖ – фракционное измерение ПЖ; S_{RV} – продольная деформация свободной стенки ПЖ.

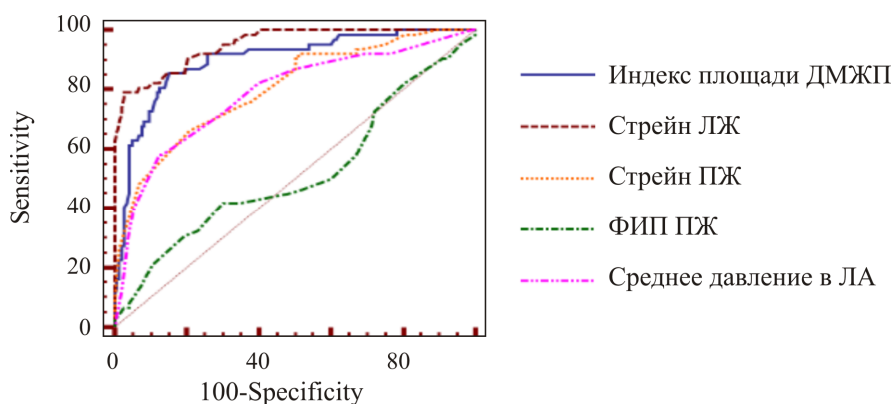


Рис. ROC-кривые дооперационных ЭхоКГ-параметров для прогноза синдромов, связанных с миокардиальной дисфункцией в раннем послеоперационном периоде: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ФИП ПЖ – фракционное изменение площади ПЖ, ЛА – лёгочная артерия

Миокардиальная дисфункция после хирургического лечения ДМЖП у детей первого года жизни остаётся значимой проблемой [12; 15]. Диагностические критерии синдромов, существенно варьируются, но они всегда ассоциируются с осложнённым послеоперационным периодом и негативно влияют на ближайший и отдалённый прогноз [1; 2; 12–15; 17]. В нашей работе показано,

что ЭхоКГ-показатели, на которые полагаются клиницисты в оценке функции миокарда и ЛЖ и ПЖ, снижались в раннем послеоперационном периоде с временными закономерностями. Так, СИ, параметры продольной механики желудочков продемонстрировали максимальное ухудшение через 6 ч, а ФВ ЛЖ, TAPSE и ФИП ПЖ – через сутки после операции. Однако снижение ЭхоКГ-

показателей, отражающих миокардиальную дисфункцию, не всегда сопровождалось какими-то клиническими проявлениями. Так, СНСВ выявлен только у 6,3 % пациентов, хотя СИ снижался в 80,4 % случаев, а СПЖД обнаружен у 3,14 % детей, тогда как ЭхоКГ-маркеры сниженной функции ПЖ (TAPSE, ФИП ПЖ) выявлялись в 50,7 % случаев. По сравнению с исходными данными, ФВ ЛЖ снижалась через сутки после операции в 82,9 % случаев, однако только в 10,7 % случаев угнетение ФВ ЛЖ было ассоциировано с синдромом МП и в 4,87 % случаев с аритмическим синдромом. Данные особенности практически облигатного снижения функциональных ЭхоКГ-показателей без клинических проявлений можно объяснить, прежде всего, особенностями гемодинамики, развивающимися тотчас после закрытия ДМЖП: изменениями условий пред- и постнагрузки. И, как показывают исследования и результаты, полученные нами, у таких пациентов, как правило, происходит быстрая нормализация показателей систолической функции – уже к 24 ч после операции [1; 12; 19]. Но в 30,2 % случаях ЭхоКГ-признаки нарушенной функции желудочков сопровождалась клиническими проявлениями острой ЛЖ, ПЖ или бивентрикулярной недостаточности, требовавшей продленной ИВЛ, инотропной и даже (в 3 случаях) механической поддержки кровообращения. В таком случае возможны два патогенетических сценария: исходная субклиническая дисфункция миокарда, недооцененная традиционными ЭхоКГ-переменными или возникшая на фоне операционной травмы или других особенностей интраоперационного периода (повреждение миокарда во время кардиоплегической остановки сердца, в ходе хирургического вмешательства, длительные ВИК и ДПА) миокардиальная дисфункция. В проведенном анализе определены наиболее чувстви-

тельные и специфичные дооперационные ЭхоКГ-переменные, связанные с синдромом, сопровождающимися послеоперационной дисфункцией миокарда. Было выявлено, что у детей с послеоперационной дисфункцией миокарда до операции определялись больший индекс площади ДМЖП, более высокие значения среднего расчетного давления в лёгочной артерии, более низкие параметры продольной деформации обоих желудочков. Во многих научных работах показана корреляция линейных размеров ДМЖП и послеоперационной дисфункции миокарда, что связано как с отсутствием сократительного вклада части межжелудочковой перегородки вследствие заплаты, так и с появлением внутри- и межжелудочковой десинхронии [13; 15; 17]. В нашей работе установлено, что именно индекс площади ДМЖП $> 100,5 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ был независимо связан с появлением миокардиальной дисфункции после операции (отношение шансов 2,7; 95%-ный доверительный интервал 1,7–40,8; $P = 0,00001$). Дополнить традиционные ЭхоКГ-измерения ДМЖП именно этим параметром кажется целесообразным, поскольку стандартно оцениваемые в практике показатели, такие как линейные размеры дефекта, отношение одного из размеров к фиброзному кольцу аортального клапана и доплерографические гемодинамические критерии (трансвентрикулярный межжелудочковый градиент и Qp/Qs), не показали предиктивной значимости для развития синдромов, связанных с послеоперационной миокардиальной дисфункцией. Дооперационным ЭхоКГ-предиктором синдромов послеоперационной дисфункции миокарда с высокой специфичностью (87,4 %, AUC 0,78; $p = 0,0001$) оказалось среднее расчётное давление в ЛА $> 38 \text{ мм рт. ст.}$ Обнаружение предсказательной способности повышенного давления в ЛА у детей с ДМЖП в отноше-

нии послеоперационной дисфункции миокарда согласуется с подтвержденными ранее данными о связи лёгочной гипертензии с повышенной ПЖ постнагрузкой, нарушенным вентрикулоартериальным сопряжением ПЖ и ЛА, что приводит к ПЖ недостаточности, а затем к ЛЖ и бивентрикулярной дисфункции [1; 6]. Также ЭхоКГ-предиктором послеоперационной дисфункции миокарда с чувствительностью 66,1 % и специфичностью 79 % (AUC 0,8; $p = 0,0001$) показал себя $S_{RV} > \text{«-»}$ 6 %. Как известно, продольная деформация свободной стенки ПЖ является одним из ЭхоКГ-маркёров его контрактильной способности, так как именно эта часть желудочка обеспечивает до 80 % его ударного объёма. Также S_{RV} относительно независим от условий пред- и постнагрузки и является первым параметром, который уменьшается по мере прогрессирования перегрузки объёмом и сопротивлением ПЖ [1–3]. В противоположность перечисленным характеристикам S_{RV} , TAPSE лишь отражает движение аннулярной плоскости, то есть функцию в продольном направлении только базальных отделов ПЖ; он значительно зависит от многих факторов гемодинамики, прежде всего от преднагрузки, что в условиях лево-правого шунта может привести к переоценке функции ПЖ. Поэтому дооперационный TAPSE не был связан с послеоперационной миокардиальной дисфункцией. Возможно, по тем же причинам ФИП ПЖ показал себя как «беспользный классификатор» (AUC 0,52; $p = 0,7$). Дооперационным параметром, продемонстрировавшим самую высокую специфичность (97 % AUC 0,95; $p = 0,0001$) в отношении развития синдромов с послеоперационной дисфункцией миокарда, в обследованной когорте детей с ДМЖП был S_{LV} с точкой разделения $> \text{«-»}$ 12 %. Полученные данные относительно информативности показателей

дооперационной продольной механики в отношении послеоперационного прогноза функции желудочков согласуются с большим количеством накопленных в настоящее время данных о способности показателей деформации выявлять субклиническую дисфункцию миокарда [16; 17; 19]. Дети с синдромами, ассоциированными с послеоперационной дисфункцией миокарда, дольше находились на ИВЛ, в ОРИТ и стационаре. Дополнение стандартного дооперационного ЭхоКГ-протокола показателями, продемонстрировавшими предикторную ценность для ранней послеоперационной миокардиальной дисфункции с учетом полученных точек разделения переменных, должно способствовать оптимизации тактики ведения пациента, а значит снижению рисков неблагоприятных исходов. Безусловно, требуется тщательный анализ динамики функции ЛЖ и ПЖ у этой уязвимой группы пациентов в отдаленные сроки наблюдения.

Выводы

1. После операции миокардиальная дисфункция (МД) выявлена в 30,2 % случаев.
2. S_{LV} и S_{RV} у детей с МД демонстрируют ухудшение контрактильности желудочков раньше, чем традиционные показатели систолической функции.
3. Дооперационные $S_{LV} > \text{«-»}$ 12 %, $S_{RV} > \text{«-»}$ 6 %, индекс площади ДМЖП $> 100,5 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, среднее расчётное давление в лёгочной артерии $> 38 \text{ мм рт. ст.}$ являются независимыми предикторами осложнений, сопровождающихся МД в первые сутки после закрытия ДМЖП.
4. Осложнения, связанные с МД, ассоциированы с более длительной ИВЛ, продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Estrada V.H., Franco D.L., Moreno A.A., Gambasica J.A., Nunez C.C. Postoperative Right Ventricular Failure in Cardiac Surgery. *Cardiol Res.* 2016; 7 (6): 185–195. DOI: 10.14740/cr500e. Epub 2016 Dec 31. PMID: 28197291; PMCID: PMC5295509.
2. Liselotte M. Klitsie and others, Disparity in right vs left ventricular recovery during follow-up after ventricular septal defect correction in children. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 44 (2): 269–274. DOI: 10.1093/ejcts/ezt003
3. Mertens L.L. What is wrong with the right ventricle after surgical closure of a ventricular septal defect? *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2015; 16 (5): 473–474. DOI: 10.1093/ehjci/jeu305.
4. Mab K., Mertens L. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function in Paediatric Heart Disease: A Practical Clinical Approach. *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease.* 2023; 2 (3): 162–165.
5. Дефект межжелудочковой перегородки: клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Ассоциация детских кардиологов России, Российское кардиологическое общество, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальная курортная ассоциация. М. 2021, available at: <https://racvs.ru/clinic/klinicheskie-rekomendatsii-2021/Defekt%20mezhhzheludochkovoj%20peregorodki.pdf>.
6. Levy D., Laghlam D., Estagnasie P., Brusset A., Squara P., Nguyen L.S. Post-operative Right Ventricular Failure After Cardiac Surgery: A Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 667328. DOI: 10.3389/fcvm.2021.667328.
7. Campbell R.M., Douglas P.S., Eidem B.W., Lai W.W., Lopez L. et al. Writing Group for Echocardiography in Outpatient Pediatric Cardiology. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 1247–66.
8. Levy P.T., Sanchez Mejia A.A., Machefsky A., Fowler S., Holland M.R., Singh G.K. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27 (5): 549–560, e3. DOI: 10.1016/j.echo.2014.01.015. Epub 2014 Feb 26.
9. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C., Ensing G.J., Kendall K., Younoszai A.K., Lai W.W., Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23 (5): 465–495. DOI: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
10. Khan U., Omdal T.R., Matre K., Greve G. What is Left Ventricular Strain in Healthy Neonates? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s00246-019-02219-8. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31673733.
11. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C., Austin E.D., Bonnet D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (9): 879–901. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022.

12. Schoonen A, van Klei W.A., van Wolfswinkel L., van Loon K. Definitions of low cardiac output syndrome after cardiac surgery and their effect on the incidence of intraoperative LCOS: A literature review and cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 926957. DOI: 10.3389/fcvm.2022.926957. PMID: 36247457; PMCID: PMC9558721.

13. Su J.A., Kumar S.R., Mahmoud H., Bowdish M.E., Toubat O., Wood J.C., Kung G.C. Postoperative Serum Troponin Trends in Infants Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 31 (2): 244–251.

14. Sabu M.K., Das A., Siddharth B., Talwar S., Singh S.P., Abraham A., Choudhury A. Arrhythmias in Children in Early Postoperative Period After Cardiac Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018; 9 (1): 38–46. DOI: 10.1177/2150135117737687. PMID: 29310559.

15. Adamson G.T., Arunamata A., Tacy T.A., Silverman N.H., Ma M., Maskatia S.A., Punn R. Postoperative Recovery of Left Ventricular Function following Repair of Large Ventricular Septal Defects in Infants. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020; 33 (3): 368–377. DOI: 10.1016/j.echo.2019.10.003.

16. Kotby A.A., Abd Al Aziz M.M., Hussein A.H., Al-Fabham M.M. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41 (8): 1548–1558. DOI: 10.1007/s00246-020-02410-2.

17. Cantinotti M., Marchese P., Scalese M., Medino P., Jani V., Franchi E., Vitali P., Santoro G., Viacava C., Assanta N., Kutty S., Koestenberger M., Giordano R. Left Ventricular Systolic Impairment after Pediatric Cardiac Surgery Assessed by STE Analysis. *Healthcare (Basel)* 2021; 9 (10): 1338. DOI: 10.3390/healthcare9101338.

18. Cox K., Algaze-Yojay C., Punn R., Silverman N. The Natural and Unnatural History of Ventricular Septal Defects Presenting in Infancy: An Echocardiography-Based Review. *J Am*

Soc Echocardiogr. 2020; 33 (6): 763–770. DOI: 10.1016/j.echo.2020.01.013.

REFERENCES

1. Estrada V.H., Franco D.L., Moreno A.A., Gambasica J.A., Nunez C.C. Postoperative Right Ventricular Failure in Cardiac Surgery. *Cardiol Res.* 2016; 7 (6): 185–195. DOI: 10.14740/cr500e. Epub 2016 Dec 31. PMID: 28197291; PMCID: PMC5295509.

2. Liselotte M. Klitsie and others, Disparity in right vs left ventricular recovery during follow-up after ventricular septal defect correction in children. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 44 (2): 269–274. DOI: 10.1093/ejcts/ezt003

3. Mertens L.L. What is wrong with the right ventricle after surgical closure of a ventricular septal defect? *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2015; 16 (5): 473–474, DOI: 10.1093/ehjci/jeu305.

4. Mah K., Mertens L. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function in *Paediatric Heart Disease: A Practical Clinical Approach.* *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease.* 2023; 2 (3): 162–165.

5. Ventricular septal defect: clinical guidelines. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Association of Pediatric Cardiologists of Russia, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Society of Specialists in X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, National Resort Association. Moscow 2021, available at: <https://racvs.ru/clinic/klinicheskie-rekomendatsii-2021/Defekt%20mezhheludochkovoj%20peregorodki.pdf> (in Russian).

6. Levy D., Lagblam D., Estagnasie P., Brusset A., Squara P., Nguyen L.S. Post-operative Right Ventricular Failure After Cardiac Surgery: A Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 14; 8: 667328. DOI: 10.3389/fcvm.2021.667328.

7. Campbell R.M., Douglas P.S., Eidem B.W., Lai W.W., Lopez L. et al. Writing Group for Echo-

cardiography in Outpatient Pediatric Cardiology. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 1247–66.

8. Levy P.T., Sanchez Mejia A.A., Machefsky A., Fowler S., Holland M.R., Singh G.K. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27 (5): 549–560, e3. DOI: 10.1016/j.echo.2014.01.015. Epub 2014 Feb 26.

9. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C., Ensing G.J., Kendall K., Younoszai A.K., Lai W.W., Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23 (5): 465–495. DOI: 10.1016/j.echo.2010.03.019.

10. Khan U., Omdal T.R., Matre K., Greve G. What is Left Ventricular Strain in Healthy Neonates? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s00246-019-02219-8. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31673733.

11. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C., Austin E.D., Bonnet D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), en-

dorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38 (9): 879–901. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022.

12. Schoonen A., van Klei W.A., van Wolfswinkel L., van Loon K. Definitions of low cardiac output syndrome after cardiac surgery and their effect on the incidence of intraoperative LCOS: A literature review and cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 29; 9: 926957. DOI: 10.3389/fcvm.2022.926957. PMID: 36247457; PMCID: PMC9558721.

13. Su J.A., Kumar S.R., Mahmoud H., Bowdish M.E., Toubat O., Wood J.C., Kung G.C. Postoperative Serum Troponin Trends in Infants Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 31 (2): 244–251.

14. Sabu M.K., Das A., Siddharth B., Talwar S., Singh S.P., Abraham A., Choudhury A. Arrhythmias in Children in Early Postoperative Period After Cardiac Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018; 9 (1): 38–46. DOI: 10.1177/2150135117737687. PMID: 29310559.

15. Adamson G.T., Arunamata A., Tacy T.A., Silverman N.H., Ma M., Maskatia S.A., Punm R. Postoperative Recovery of Left Ventricular Function following Repair of Large Ventricular Septal Defects in Infants. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33 (3): 368–377. DOI: 10.1016/j.echo.2019.10.003.

16. Kotby A.A., Abd Al Aziz M.M., Hussein A.H., Al-Fabbam M.M. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41 (8): 1548–1558. DOI: 10.1007/s00246-020-02410-2.

17. Cantinotti M., Marchese P., Scalese M., Medino P., Jani V., Franchi E., Vitali P., Santoro G., Viacava C., Assanta N., Kutty S., Koestenberger M., Giordano R. Left Ventricular Systolic Impairment after Pediatric Cardiac Surgery

Assessed by STE Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9 (10): 1338. DOI: 10.3390/healthcare9101338.

18. Cox K., Algaze-Yojay C., Pun R., Silverman N. The Natural and Unnatural History of Ventricular Septal Defects Presenting in Infancy: An Echocardiography-Based Review. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33 (6): 763–770. DOI: 10.1016/j.echo.2020.01.013.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 23.08.2023

Одобрена: 27.09.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Возможности прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции порока у детей первого года жизни с дефектом межжелудочковой перегородки / П.В. Лазарков, Е.Н. Орехова, Я.Б. Ховаева, В.А. Белов, О.В. Соловьев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 74–89. DOI: 10.17816/pmj40674-89

Please cite this article in English as: Lazarkov P.V., Orekhova E.N., Khovaeva Ya.B., Belov V.A., Soloviev O.V. Possibilities of predicting early postoperative complications after surgical correction in infants of the first year of life with ventricular septal defect. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 74-89. DOI: 10.17816/pmj40674-89

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616-002.5-036.88-07-039.4

DOI: 10.17816/pmj40690-95

О ПРИЧИНАХ РОСТА КОЛИЧЕСТВА СЛУЧАЕВ ПОСМЕРТНО ДИАГНОСТИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

В.И. Сергеевнин¹, В.С. Подюков², О.В. Тукачёва^{3*}, О.С. Журавлев³

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

²Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр, г. Пермь,

³Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями, Российская Федерация

ON REASONS FOR GROWTH OF POST-MORTEM DIAGNOSES OF TUBERCULOSIS IN RECENT YEARS

V.I. Sergevnin¹, V.S. Podyukov², O.V. Tukacheva^{3*}, O.S. Zhuravlev³

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Clinical Phthisiopulmonological Medical Center, Perm,

³Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Russian Federation

Цель. Изучить частоту случаев посмертно диагностированного туберкулеза в последние годы.

Материалы и методы. По данным федеральных форм статистической отчетности за 2013–2022 гг. на территории Пермского края изучены: заболеваемость туберкулезом, смертность, частота случаев

© Сергеевнин В.И., Подюков В.С., Тукачёва О.В., Журавлев О.С., 2023

тел. +7 950 448 63 42

e-mail: olga_tukacheva@mail.ru

[Сергеевнин В.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены, ORCID: 0000-0002-2729-2248; Подюков В.С. – заведующий эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, ORCID: 0009-0007-2865-1787; Тукачёва О.В. (*контактное лицо) – врач-эпидемиолог, ORCID: 0000-0003-4991-8325; Журавлев О.С. – врач-эпидемиолог, ORCID: 0009-0009-1363-2908].

© Sergevnin V.I., Podyukov V.S., Tukacheva O.V., Zhuravlev O.S., 2023

tel. +7 950 448 63 42

e-mail: olga_tukacheva@mail.ru

[Sergevnin V.I. – MD, PhD, Professor, Department of Epidemiology and Hygiene, ORCID: 0000-0002-2729-2248; Podyukov V.S. – Head of the Epidemiological Department, epidemiologist, ORCID: 0009-0007-2865-1787; Tukacheva O.V. (*contact person) – epidemiologist, ORCID: 0000-0003-4991-8325; Zhuravlev O.S. – epidemiologist, ORCID: 0009-0009-1363-2908].

посмертно диагностированного туберкулеза, обращаемость населения за медицинской помощью, объемы профилактических флюорографических осмотров.

Результаты. Установлено, что на фоне снижения заболеваемости туберкулезом и смертности от этой инфекции в 2020–2022 гг. в сумме всех впервые выявленных больных наблюдается увеличение доли случаев туберкулеза, диагностированных посмертно. Выявлено, что поздняя диагностика туберкулеза связана с уменьшением количества обращений населения за медицинской помощью и объемов флюорографических осмотров вследствие эпидемии COVID-19.

Выводы. В 2020–2022 гг. на фоне эпидемии новой коронавирусной инфекции в сумме всех впервые выявленных больных туберкулезом отмечено увеличение доли случаев посмертно диагностированного туберкулеза.

Ключевые слова. Туберкулез, частота посмертной диагностики, эпидемия коронавирусной инфекции, обращаемость населения за медицинской помощью.

Objective. To study the incidence of postmortem tuberculosis in the recent years.

Materials and methods. According to the data of the Federal Forms of Statistical Reports for 2013–2022, the tuberculosis incidence and mortality, frequency of postmortem diagnoses of tuberculosis cases, medical aid appealability of population, and coverage of preventive fluorographic examinations were studied on the territory of Perm Region.

Results. It was found that against the background of a decrease in tuberculosis morbidity and mortality from this infection for 2020–2022, the total of all first identified cases showed an increase in the proportion of the postmortem cases of tuberculosis. It was revealed that late diagnostics of tuberculosis is associated with a decrease in the number of requests for medical assistance and the coverage of fluorographic examinations due to COVID-19 epidemic.

Conclusions. The increase in the share of postmortem diagnoses of tuberculosis cases has been noted in the total of all first identified tuberculosis cases for the period of 2020–2022 against the background of a new coronavirus infection epidemic.

Keywords. Tuberculosis, post-mortem diagnosis rate, epidemic of coronavirus infection, medical aid appealability of population.

ВВЕДЕНИЕ

В ряде случаев туберкулез диагностируют посмертно [1]. Например, в РФ в 2005 г. туберкулез посмертно был выявлен у 10,4 % больных, в 2016 г. – у 11,7 % [2]. Следовательно, каждому десятому умершему больному адекватная терапия не проводилась, не осуществлялись и противоэпидемические мероприятия в эпидемических очагах.

В последнее десятилетие в РФ наблюдается тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом и смертности [3]. Казалось бы, это обстоятельство должно обусловить уменьшение количества случаев посмертной диагностики туберкулеза. Однако появились работы, в которых отмечается увеличение случаев посмертно диагностированного туберкулеза [4]. Вопрос о причинах этой тенденции остается недостаточно изученным.

Цель исследования – изучить частоту случаев посмертно диагностированного туберкулеза в последние годы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ заболеваемости туберкулезом населения Пермского края проводили по данным федеральных форм статистической отчетности № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» за 2013–2022 гг. Оценку количества и структуры случаев посмертно диагностированного туберкулеза осуществляли по данным федеральных форм статистической отчетности № 33 «Сведения о больных туберкулезом», электронных медицинских

карт пациентов в Единой информационной системе здравоохранения Пермского края.

Смертность от туберкулеза населения Пермского края за 2013–2022 гг. оценивали по официальным данным Пермьстата и данным федеральной формы статистической отчетности № 33 «Сведения о больных туберкулезом».

Количество посещений амбулаторно-поликлинических медицинских организаций взрослым населением Пермского края изучали по данным федеральной формы статистической отчетности № 30 «Сведения о медицинской организации», посещения ВИЧ-инфицированных пациентов специализированной медицинской организации ГБУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями» (СПИД-центр) – по данным отчетной формы 039/у-02 «Ведомость учета врачебных посещений в амбулаторно-поликлинических учреждениях, на дому».

Охват флюорографическим обследованием населения старше 15 лет за 2013–2022 гг. оценивали по данным федеральной формы статистической отчетности № 30 «Сведения о медицинской организации» и ежегодным отчетам медицинских организаций, предоставленных в ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр».

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 10. Сравнение показателей заболеваемости осуществляли с расчетом средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и параметрического t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ многолетней динамики заболеваемости туберкулезом постоянно проживающего населения Пермского края за период с 2013 по 2022 г. показал (рис. 1), что уровень интенсивности эпидемического

процесса варьировался от 72,3 на 100 тыс. населения в 2015 г. до 39,4 в 2022 г. Отмечено снижение заболеваемости со среднегодовым темпом 5,5 %. При этом особенно существенное снижение интенсивности эпидемического процесса отмечено в последние 3 года (2020–2022 гг.), когда показатели заболеваемости относительно среднеемноголетнего уровня оказались в 1,4 раза ниже ($t = 4,1; p = 0,00003$).



Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости и смертности от туберкулеза населения Пермского края, на 100 тысяч населения

Изучение многолетней динамики смертности от туберкулеза в Пермском крае за 2013–2022 гг. позволило установить, что наблюдается выраженная тенденция к снижению этого показателя со среднегодовым темпом 11,5 %. Особенно существенное снижение отмечено в последние два года (2021–2022 гг.), когда показатели смертности от туберкулеза относительно среднеемноголетнего уровня оказались в 1,7 раза ниже ($t = 4,4; p = 0,00001$).

На фоне снижения заболеваемости туберкулезом и смертности от этой инфекции в последние годы, начиная с 2020 г., в сумме

всех впервые выявленных постоянно проживающих больных туберкулезом наблюдается увеличение доли больных туберкулезом, диагностированным посмертно (рис. 2). Так, если в 2013–2019 гг. этот показатель в среднем составлял $1,3 \pm 0,2 \%$, то в 2020–2022 гг. возрос до $4,6 \pm 1,1 \%$ ($t = 3,0$; $p = 0,003$). В структуре всех летальных исходов больных туберкулезом в 2013–2019 гг. количество постмортально диагностированных случаев оказалось равным $8,6 \pm 1,0 \%$, в 2020–2022 гг. – $17,7 \pm 2,7 \%$ ($t = 3,2$; $p = 0,001$). Эти данные совпадают с данными по Российской Федерации, где доля впервые выявленных больных туберкулезом постоянных жителей, у которых заболевание было диагностировано посмертно, выросла с 1,7–1,8 % в 2015–2019 гг. до 2,7 % в 2020 г. и до 2,9 % в 2021 г. [4].

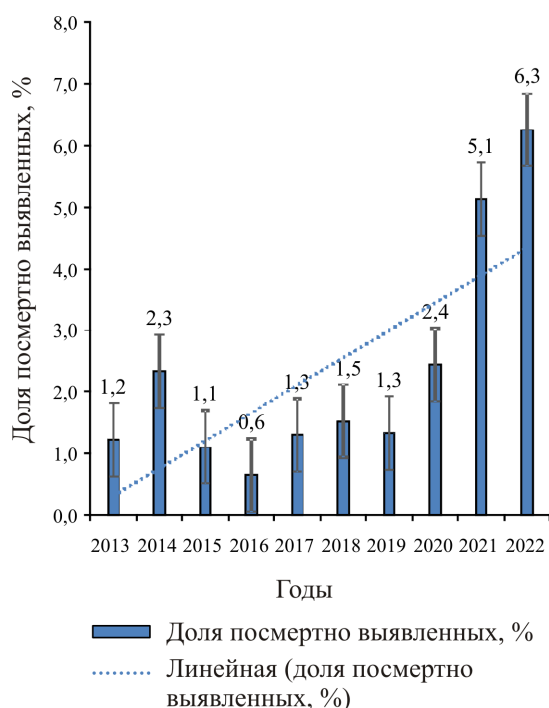


Рис. 2. Доля больных туберкулезом, диагностированным посмертно, от общего количества впервые выявленных случаев туберкулеза, %

Обращает на себя внимание, что рост количества случаев постмортальной диагностики туберкулеза в последние годы произошел не только среди больных монотуберкулезной инфекцией, но и особенно среди больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Так, в 2020–2022 гг. доля случаев посмертной диагностики туберкулеза среди монотуберкулезных больных ($2,2 \pm 0,1 \%$), по сравнению с 2013–2019 гг. ($1,2 \pm 0,2 \%$), возросла в 1,8 раза ($t = 4,4$; $p = 0,00001$), а среди больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ($0,2 \pm 0,04$ и $2,4 \pm 1,1 \%$ соответственно) – в 17 раз ($t = 2,0$; $p = 0,048$). Очевидно, что увеличение в структуре умерших доли больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом связано с общей тенденцией заболеваемости сочетанной инфекцией к росту [5].

С целью изучения причин ухудшения прижизненной диагностики туберкулеза была проанализирована посещаемость населения амбулаторно-поликлинических медицинских организаций и СПИД-центра в период до и на фоне развития эпидемии новой коронавирусной инфекции. Оказалось, что среднеголетний показатель посещаемости взрослого населения медицинских организаций амбулаторно-поликлинического профиля Пермского края за 2018–2022 гг. составил 5886,2 на 1000 взрослых. За 5-летний период отмечается снижение количества посещений медицинских организаций со среднегодовым темпом 5,4 %. При этом снижение этого показателя произошло в 2020–2022 гг. на фоне эпидемии COVID-19. Так, если до появления эпидемии в 2018 и 2019 гг. количество посещений составило 6526,7 и 6851,5 на 1000 взрослых соответственно, то в 2020–2022 гг. этот показатель снизился до 4822,3–5713,0–5517,5 соответственно (таблица).

Среднеголетний показатель посещаемости СПИД-центра за 2018–2022 гг.

Количество посещений амбулаторно-поликлинических медицинских организаций и СПИД-центра взрослым населением Пермского края в 2018–2022 гг. (на 1000 человек)

Год	Медицинские организации общего профиля	СПИД-центр
2018	6526,7	7901,2
2019	6851,5	8779,8
2020	4822,3	7728,8
2021	5713,0	7871,3
2022	5517,5	7057,9

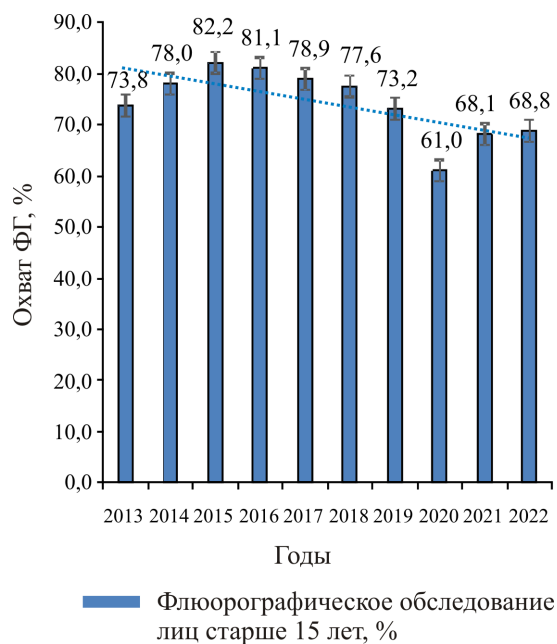


Рис. 3. Охват флюорографическими осмотрами населения старше 15 лет в Пермском крае, %

составил 7867,8 на 1000 пациентов. За 5-летний период также отмечается снижение количества посещений со среднегодовым темпом 3,3 %. При этом если до появления эпидемии в 2018 и 2019 гг. количество посещений составило 7901,2 и 8779,8 на 1000 пациентов соответственно, то в 2020–2022 гг. этот показатель снизился до 7057,9–7871,3.

При оценке профилактических флюорографических осмотров населения старше 15 лет в Пермском крае за период 2013–2022 гг. установлено, что среднемноголетний охват осмотрами составил 74,3 % (рис. 3). Наблюдается тенденция к снижению со среднемноголетним темпом 1,8 %. На фоне эпидемии COVID-19 в 2020–2022 гг. охват флюорографическими осмотрами ($66,0 \pm 2,5$ %), по сравнению с 2013–2019 гг. ($77,5 \pm 1,3$ %), снизился в 1,2 раза ($t = 4,1$; $p = 0,00004$).

Выводы

В 2020–2022 гг. на фоне эпидемии новой коронавирусной инфекции в сумме всех впервые выявленных больных туберкулезом отмечено увеличение доли случаев смертно диагностированного туберкулеза, что связано с ограничительными мероприятиями, обусловившими снижение обращаемости населения за медицинской помощью и объема профилактических флюорографических обследований.

Библиографический список

1. Aridja U.M., Gallo L.G., Oliveira A.F.M., Silva A.W., Duarte E.C. Tuberculosis cases with post-mortem notification in Brazil, 2014: a descriptive study based on surveillance data. *Epidemiol Serv Saude*. 2020; 29 (5): e2020060. DOI: 10.1590/S1679-49742020000500014.
2. Шилова М.В. Туберкулез в России. Смертность населения от туберкулеза. Медицинский алфавит 2018; 1 (10): 42–50.
3. Сергеев В.И., Тукачёва О.В., Микова О.Е., Рожкова М.В. Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2022; 21 (6): 48–58. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58.

4. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. Туберкулёз и болезни лёгких 2022; 100 (3): 6–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.

5. Сергеевнин В.И., Тукачёва О.В. Проявления эпидемического процесса туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией населения. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2023; 22 (2): 79–85. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-79-85.

REFERENCES

1. Aridja U.M., Gallo L.G., Oliveira A.F.M., Silva A.W., Duarte E.C. Tuberculosis cases with post-mortem notification in Brazil, 2014: a descriptive study based on surveillance data. *Epidemiol Serv Saude*. 2020; 29 (5): e2020060. DOI: 10.1590/S1679-49742020000500014.

2. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia. Mortality of population from tuberculosis. *Medical alphabet* 2018; 1 (10): 42–50 (in Russian).

3. Sergevnin V.I., Tukacheva O.V., Miko-va O.E., Rozhkova M.V. Long-Term Dynamics of HIV-Infected Mortality and Risk Factors of the

Lethal Outcome in the Presence and Absence of Concomitant Tuberculosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2022; 21 (6): 48–58. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58 (in Russian).

4. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2022; 100 (3): 6–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12 (in Russian).

5. Sergevnin V.I., Tukacheva O.V. Manifestations of the Epidemic Process of Tuberculosis among HIV-infected in Comparison with the General Population. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2023; 22 (2): 79–85. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-79-85 (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: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: О причинах роста количества случаев посмертно диагностированного туберкулеза в последние годы / В.И. Сергеевнин, В.С. Подюков, О.В. Тукачёва, О.С. Журавлев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 90–95. DOI: 10.17816/pmj40690-95

Please cite this article in English as: Sergevnin V.I., Podyukov V.S., Tukacheva O.V., Zhuravlev O.S. On reasons for growth of post-mortem diagnoses of tuberculosis in recent years. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 90-95. DOI: 10.17816/pmj40690-95

Научная статья

УДК 618.19

DOI: 10.17816/pmj40696-106

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИН СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

О.Ю. Севостьянова^{1*}, Т.В. Чумарная², Т.А. Обоскалова¹,

Н.Е. Севостьянова³, А.В. Воронцова¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

² Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург,

³ 5-й Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

DYNAMICS OF BENIGN MAMMARY DYSPLASIA INCIDENCE IN WOMEN OVER THE WORKING AGE AT REGIONAL LEVEL

O.Yu. Sevostyanova^{1*}, T.V. Chumarnaya², T.A. Oboskalova¹,

N.E. Sevostyanova³, A.V. Vorontsova¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg,

² Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS, Yekaterinburg,

³ Fifth Military Clinical Hospital of National Guard Troops of the Russian Federation, Yekaterinburg,
Russian Federation

Цель. Определить эпидемиологические закономерности заболеваемости и распространенности доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) взрослого женского населения старше трудоспособного возраста Свердловской области и г. Екатеринбурга в 2012–2021 гг.

© Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Обоскалова Т.А., Севостьянова Н.Е., Воронцова А.В., 2023

тел. +7 922 211 79 16

e-mail: olsyava@gmail.com

[Севостьянова О.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0002-0828-0479; Чумарная Т.В. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-7965-2364; Обоскалова Т.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0003-0711-7896; Севостьянова Н.Е. – старший врач-гинеколог гинекологического отделения, ORCID: 0000-0003-0237-6645; Воронцова А.В. – доцент кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-0509-3328].

© Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Oboskalova T.A., Sevostyanova N.E., Vorontsova A.V., 2023

tel. +7 922 211 79 16

e-mail: olsyava@gmail.com

[Sevostyanova O.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0002-0828-0479; Chumarnaya T.V. – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, ORCID: 0000-0002-7965-2364; Oboskalova T.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0003-0711-7896; Sevostyanova N.E. – senior gynecologist, Gynecological Department, ORCID: 0000-0003-0237-6645; Vorontsova A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0002-0509-3328].

Материалы и методы. Проанализировали показатели заболеваемости и распространенности ДДМЖ в Свердловской области и г. Екатеринбурге в сравнительном аспекте в 2012–2021 гг.

Результаты. В 2012–2019 гг. заболеваемость ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста характеризовалась тенденцией роста в Свердловской области. Средний темп прироста составил 3,9 % и соответствовал умеренной тенденции роста. По Екатеринбургу данный показатель был минус 0,9 %. Распространенность ДДМЖ в 2014–2019 гг. в области и городе статистически значимо превышала значения в 2012 г. ($p < 0,001$). Средний темп прироста распространенности в области и городе имел выраженную динамику роста и составил 8,08 и 7,84 % соответственно. В 2020–2021 гг. наблюдалось резкое уменьшение городского и областного показателей. Средний темп прироста заболеваемости был минус 33,11 %, распространенности – минус 11,21 %.

Выводы. В 2012–2019 гг. заболеваемость ДДМЖ взрослого женского населения старше трудоспособного возраста характеризовалась умеренной тенденцией роста в Свердловской области и отсутствием динамики в г. Екатеринбурге. Распространенность имела выраженную динамику роста в городе и области, что подчеркивает хронический характер заболевания и организацию диспансерного наблюдения за пациентами.

Ключевые слова. Доброкачественная дисплазия молочной железы, заболеваемость, распространенность, старше трудоспособного возраста.

Objective. To determine the epidemiological patterns of the incidence and prevalence of benign mammary dysplasia (BMD) in the adult female population over the working age in Sverdlovsk Region and the city of Ekaterinburg in 2012–2021.

Materials and methods. The incidence and prevalence of BMD in Sverdlovsk Region and Yekaterinburg in 2012–2021 were analyzed in comparative aspect.

Results. In 2012–2019 BMD incidence among women over the working age was characterized by a tendency to grow in Sverdlovsk Region. Regarding Yekaterinburg, this index was – 0.9 %. The prevalence of BMD in 2014–2019 in the region and the city statistically significantly exceeded the values in 2012 ($p < 0.001$). The average rate of growth in the region and city had a marked dynamics of increase and was 8.08 % and 7.84 %, respectively. In 2020–2021, there was observed a sharp decrease in the regional and city indices. The average rate of growth was – 33.11 %, prevalence – 11.21 %.

Conclusions. In 2012–2019, the BMD incidence in the female population over the working age was characterized by a moderate tendency to grow in Sverdlovsk Region and the absence of dynamics in Yekaterinburg. Prevalence had a pronounced dynamics of increase in the city and region, that proves a chronic character of the disease and organization of follow-up observation among patients.

Keywords. Incidence, prevalence, benign mammary dysplasia, women over working age.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественным заболеваниям молочной железы уделяется пристальное внимание, что обусловлено распространением рака молочной железы (РМЖ) и его медико-социальным значением. РМЖ занимает лидирующее положение среди злокачественных заболеваний (ЗНО) в нашей стране, Свердловской области и поражает различные возрастные группы женщин [1]. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость

РМЖ и смертность женщин вследствие данного заболевания занимали первое место в 2021 г. В 2011–2021 гг. ежегодный средний темп прироста «грубого» показателя заболеваемости РМЖ составил 1,7 % [2]. Однако отмечено увеличение доли первой-второй стадий РМЖ и уменьшение запущенных форм [3]. Наиболее подверженными РМЖ остаются женщины старшей возрастной группы (50–75 лет) [2; 4].

С 2012 г. медицинская помощь женщинам с ДДМЖ была развернута в основном в жен-

ских консультациях. Ее оказывали акушеры-гинекологи [5]. Полагаем, что результаты сравнительного анализа динамики заболеваемости и распространенности ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста в предшествующий десятилетний период послужат для оценки состояния здоровья женщин и эффективности медицинской помощи, а также для планирования лечебно-профилактических мероприятий на региональном уровне.

Цель исследования – определить эпидемиологические закономерности заболеваемости и распространенности ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста на региональном уровне в 2012–2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлены результаты наблюдательного эпидемиологического исследования заболеваемости и распространенности ДДМЖ женщин Свердловской области и г. Екатеринбурга старше трудоспособного возраста в 2012–2021 гг. Рассматривали два периода: 2012–2019 гг. (до пандемии) и 2020–2021 гг. (пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 – НКВИ). Реорганизация системы здравоохранения в г. Екатеринбурге ограничила период наблюдения 2020 г.

Учет случаев ДДМЖ на территории города и расчет показателей на 100 тысяч женщин старше трудоспособного возраста ($^0/_{0000}$) проводили по форме статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» [6–7].

При анализе информации по Свердловской области использовали показатели, опубликованные в статистических материалах и на сайтах: <https://minzdrav.gov.ru/> и <https://mednet.ru/> [8–19]. Рассчитывали абсолютный прирост, темп роста, средний темп

прироста показателя. Многолетнюю тенденцию распределения заболеваемости и распространенности определяли с помощью среднего темпа прироста. Если показатель на первом году периода наблюдения статистически значимо отличался от уровня последнего года, то делали вывод о наличии тенденции. Дополнительно оценивали ее выраженность по величине среднего темпа прироста. Если средний темп прироста имеет значение до $\pm 1\%$, то динамика отсутствует, от ± 1 до $\pm 5\%$ – умеренная, более 5% – выраженная. Знак указывал на направленность тенденции [20].

Обработку показателей проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2016 и SPSS 23.0 (IBM, США). При сравнении показателей заболеваемости применяли Т-критерий для независимых групп с учетом поправки Даннета на множественные сравнения. Показатели распространенности исследовали с помощью парного Т-критерия для связанных выборок с учетом поправки Даннета на множественные сравнения. Различия принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Свердловская область входит в состав Уральского федерального округа. В 2021 г. взрослое женское население Свердловской области составляло 1 861 662 человека. В г. Екатеринбурге в 2020 г. проживали 686 795 женщин в возрасте 18 лет и более. В 2021 г. женское население старше трудоспособного возраста в области насчитывало 771 488 человек, в городе в 2020 г. – 301 850. Таким образом, женщины в возрасте 18 лет и старше г. Екатеринбурга составляли 36,89 % в популяции женского населения Свердловской области. Доля женщин старше трудоспособного возраста в Свердловской области была 41,44 % от всего взрослого женского населения субъекта, в городе – 43,95 %.

В 2012–2020 гг. в медицинских организациях г. Екатеринбурга были впервые зарегистрированы 50 362 случая ДДМЖ, в Свердловской области в 2012–2021 гг. – 107 198, в том числе у пациентов старше трудоспособного возраста в 2012–2021 гг. в Свердловской области впервые были выявлены 19 832 заболевания, в городе в 2012–2020 гг. – 8858.

Заболеваемость ДДМЖ в г. Екатеринбурге в 2012 г. была $334,4 \text{ ‰}_{0000}$. В последующем имела тенденцию незначительно роста до $400,66 \text{ ‰}_{0000}$ в 2015 г. ($p = 0,09$) (рис. 1). В 2017 г. вектор динамики показателя изменился на противоположный. В 2017 г. заболеваемость уменьшилась в 2,3 раза при сопоставлении с 2015 г. Значение заболеваемости ДДМЖ в 2017 г. было меньше, чем в 2012 г. ($p < 0,001$). В 2018–2019 гг. показатель возвратился к уровню 2012 г. ($p = 0,51–0,42$).

Заболеваемость ДДМЖ в Свердловской области в 2012 г. составила $255,3 \text{ ‰}_{0000}$, в 2014 г. увеличилась в 1,26 раза ($p < 0,001$) и в 2019 г. возвратилась к уровню 2012 г. ($p = 0,36$) (рис. 1). Ежегодные значения показателей по городу и Свердловской области не отличались ($p = 0,06–0,62$). В 2020 г. наблюдалась уменьшение заболеваемости по сравнению с 2019 г. Городской показатель уменьшился в 1,5 раза ($p < 0,001$), областной – в 1,4 раза ($p < 0,001$).

Темп прироста (убыли) заболеваемости ДДМЖ подтвердил описанные выше тенденции (рис. 2). Ежегодный средний темп прироста в допандемийный период в городе имел отрицательное значение, составил минус 0,91 % и характеризовал отсутствие динамики показателя. В то же время средний темп прироста заболеваемости в Свердловской области в 2012–2019 гг. составил 3,9 % и соответствовал умеренной тенденции динамики показателя.

В период пандемии зарегистрировано резкое снижение заболеваемости ДДМЖ в

г. Екатеринбурге и Свердловской области. В городе ежегодный средний темп прироста составил минус 33,1 %, в области имел отрицательное значение – минус 11,21 %.

В течение 2012–2019 гг. распространенность ДДМЖ в г. Екатеринбурге последовательно увеличивалась. Рост показателя приобрел значимую величину в 2014–2019 гг. по сравнению с исходным 2012 г. ($p < 0,001$) (рис. 3). Максимальное значение показателя отмечено в 2018 г. – $2104,05 \text{ ‰}_{0000}$. В 2020 г. городской показатель распространенности ДДМЖ снизился до уровня 2012 г. ($p = 0,07$).

В Свердловской области распространенность ДДМЖ в 2014–2021 гг. также превышала значение в 2012 г. (см. рис. 3). Ежегодно распространенность на областном уровне была статистически меньше городской ($p = 0,022–0,004$). В 2020–2021 гг. распространенность в области уменьшилась в 1,3 раза в сопоставлении с 2019 г. ($p < 0,001$), но превышала уровень 2012 г. ($p < 0,001$).

Динамика темпа прироста распространенности ДДМЖ в городе в 2012–2020 гг. соответствовала изменениям областного показателя (рис. 4), то есть увеличилась в 2014–2019 гг. по сравнению с 2012 г. ($p < 0,001$) и уменьшались в 2020–2021 гг. (2020: $p < 0,001$; 2021: $p < 0,002$).

Отрицательные значения темпа прироста регистрировались в Екатеринбурге в 2016, 2019 и 2020 гг. Средний ежегодный темп прироста в 2012–2019 гг. в городе составил 7,84 %, по области – 8,08 %. В период пандемии (2020–2021 гг.) зарегистрировано резкое снижение показателя до отрицательных значений. Городской показатель составил – 35,6 %, областной – минус 13,01 %. Ежегодный средний темп прироста распространённости ДДМЖ в Екатеринбурге и Свердловской области в 2020–2021 гг. отличался от данного показателя в 2012–2019 гг. ($p < 0,001$).

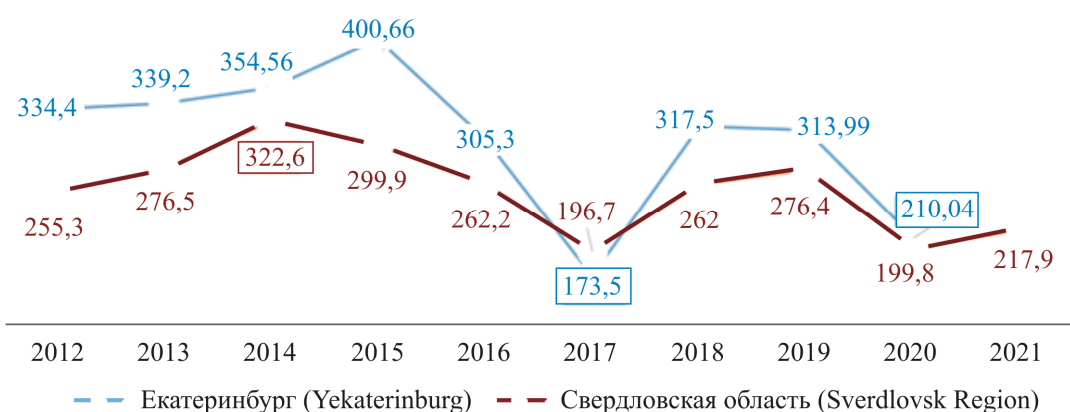


Рис. 1. Заболеваемость ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста, $\text{‰}/_{0000}$: в рамках выделены показатели, которые статистически значимо отличались от уровня 2012 г. ($p < 0,05$)

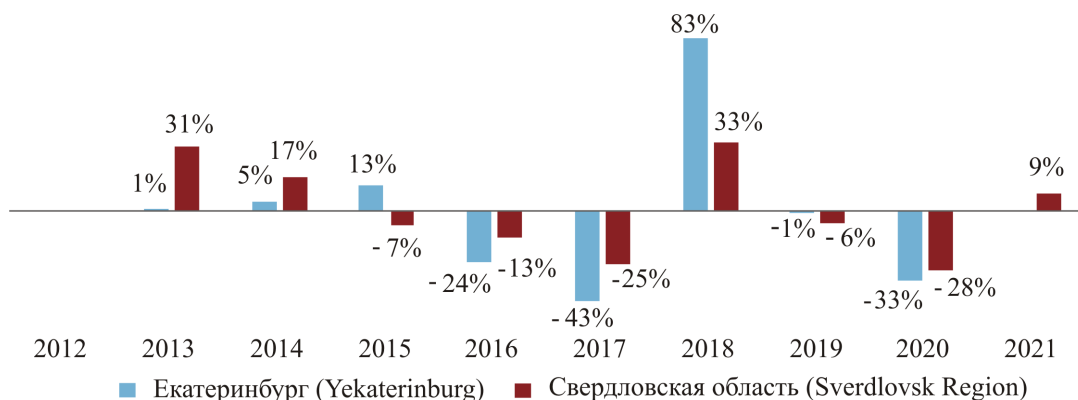


Рис. 2. Темп прироста заболеваемости ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста

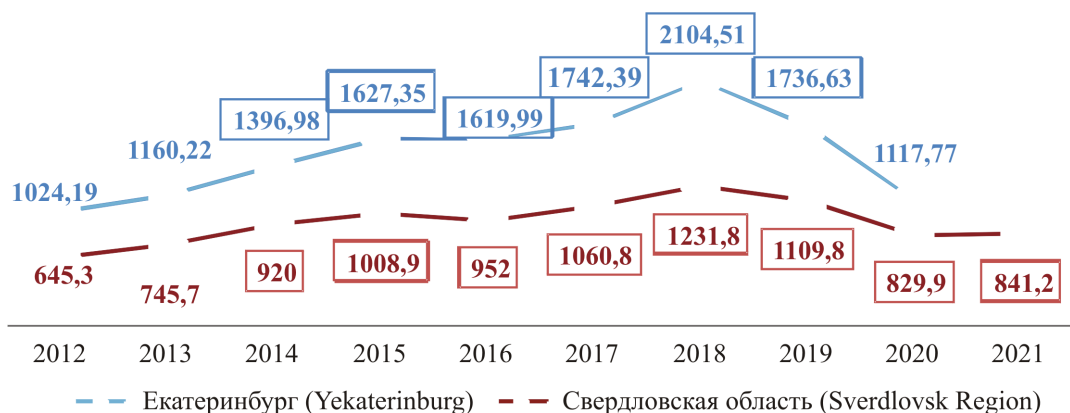


Рис. 3. Распространенность ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста, $\text{‰}/_{0000}$: в рамках выделены показатели, которые статистически значимо отличаются от уровня 2012 г. ($p < 0,05$)

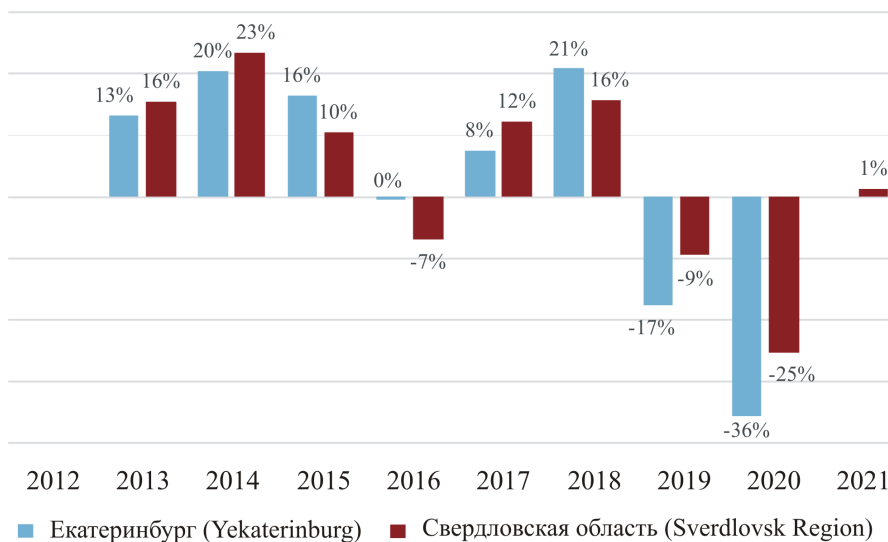


Рис. 4. Темп прироста распространенности ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста Свердловской области и г. Екатеринбурга

Возраст является одним из ведущих факторов злокачественных новообразований, включая РМЖ. Поэтому пациентам старше трудоспособного возраста уделяется пристальное внимание. В этом аспекте ранняя диагностика и предупреждение ДДМЖ рассматриваются как наиболее перспективные направления деятельности акушера-гинеколога амбулаторного звена. В течение последнего десятилетия медицинская помощь по выявлению ДДМЖ и диспансерному наблюдению пациентов была поручена женским консультациям, в которых был развернут прием по раннему выявлению заболеваний молочных желез. Организационные основы данного направления были отражены в Порядке оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» [5]. Медицинские технологии диагностики, лечения, профилактики и диспансерного наблюдения представлены в клинических рекомендациях [1; 5; 21]. Профилактическую направленность организационных усилий обеспечивал Порядок по диспансеризации взрослого населения, который включал обязательный маммографический скрининг [22]. Данными нормативными и ме-

тодическими документами руководствовались органы управления здравоохранения и медицинские учреждения Свердловской области и г. Екатеринбурга. Особое внимание уделялось подготовке и повышению квалификации акушеров-гинекологов. Поэтому динамика заболеваемости ДДМЖ рассматривается не только как показатель репродуктивной здоровья женщин, но и как критерий доступности и качества скрининга, раннего выявления заболеваний молочной железы.

Следует отметить, что в доступной литературе нам не удалось найти аналитическую информацию по эпидемиологии заболеваемости ДДМЖ у женщин старше трудоспособного возраста на территории РФ [1; 21], что ограничивает обсуждение полученных результатов. В зарубежной литературе данная возрастная категория пациентов также не выделяется [23]. Тем не менее проведенные исследования показали, что заболеваемость ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста в г. Екатеринбурге и Свердловской области имели однонаправленные тенденции и ежегодно статистически не отличались друг от друга. В допандемийный период ежегод-

ный средний темп прироста городского показателя практически не изменялся. Однако областной показатель демонстрировал умеренную динамику роста.

Распространенность ДДМЖ отражает увеличение когорты пациентов в популяции не только вследствие хронического течения заболевания, но и в связи с эффективностью скрининговых программ и лечебных технологий. Поэтому показатели распространенности ДДМЖ пациентов в г. Екатеринбурге и Свердловской области ежегодно превышали показатели заболеваемости. В допандемийный период отмечен значимый рост распространенности ДДМЖ в популяции женщин города и области. Показатель в г. Екатеринбурге ежегодно превышал значения областного. Полагаем, что данная закономерность подчеркивает уровень доступности медицинской помощи для городского населения, соответствует тенденциям при других, в том числе злокачественных заболеваниях, в субъектах РФ [24].

Полагаем, что резкое падение заболеваемости и распространенности ДДМЖ в 2020–2021 гг. не отражает истинный уровень показателей, а подчеркивает роль соблюдения противоэпидемических мероприятий в период пандемии новой коронавирусной инфекции, ограничения плановой медицинской помощи и проведения профилактических осмотров, диспансеризации взрослого населения, как это наблюдается для ЗНО большинства локализаций [25]. В то же время отрицательный прирост показателей в 2019 г. указывает на необходимость обратить внимание на преемственность между первичным звеном (диспансеризация, профилактические осмотры) и этапом женской консультации по диспансерному наблюдению женщин с ДДМЖ.

Выводы

1. В 2012–2019 гг. заболеваемость ДДМЖ женщин старше трудоспособного возраста

в Свердловской области характеризовалась умеренной тенденцией роста и отсутствием динамики в г. Екатеринбурге.

2. Распространенность ДДМЖ в допандемийный период в Свердловской области и г. Екатеринбурге статистически значимо выросла в 2014–2019 гг., что отражает хроническое течение заболевания и характеризует реализацию скрининговых программ.

3. Резкое снижение заболеваемости в 2020–2021 гг. не является истинным уровнем показателей, а подчеркивает эффекты массового распространения высокостигаемого инфекционного заболевания – новой коронавирусной инфекции и противоэпидемических мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Доброкачественная дисплазия молочной железы: клинические рекомендации. М. 2020; 77.
2. Капфин А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России 2022; 252.
3. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Долгов Е.Д., Москвичёва В.С. 10 лет в наших руках! Передача молочных желез в ведение акушеров и гинекологов: уроки и перспективы: Информационный бюллетень. М.: Status Praesens 2023; 20.
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2017; 1008.
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий): Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 1 ноября 2012 г. № 572н. М. 2012; 344.

6. Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения: Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 29 декабря 2011 г. № 520. М. 2011; 22.

7. Об утверждении практического пособия по статистике здравоохранения: Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 22 ноября 2010 г. № 409. М. 2010; 102.

8. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н. и др.* Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2012 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2013; 183.

9. *Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Кантеева А.Н. и др.* Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2012 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2013; 193.

10. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В., Голубев Н.А., Кадулина Н.А., Беляев И.М. и др.* Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2014 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2015; 183.

11. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В., Голубев Н.А., Кадулина Н.А., Беляев И.М. и др.* Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2014 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2015; 193.

12. *Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Кадулина Н.А., Беляева И.М. и др.* Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у

женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2016 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2017; 183.

13. *Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. и др.* Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2017 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2018; 193.

14. *Александрова Г.А., Голубев Н.А., Поликарпов А.В., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А.* Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2019; 183.

15. *Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. и др.* Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2019 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2020; 196.

16. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И. и др.* Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2021; 184. DOI: 10.21045/978-5-94116-046-4.

17. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В. и др.* Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2022; 184.

18. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В. и др.* Общая заболеваемость

населения старше трудоспособного возраста по России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2022; 196. DOI: 10.21045/978-5-94116-089-1-2022.

19. *Леонов С.А., Сон И.М., Савина А.А.* Руководство по анализу основных статистических показателей состояния здоровья населения и деятельности медицинских организаций. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2015; 53.

20. *Слободенюк А.В., Косова А.А., Ан Р.Н.* Эпидемиологический анализ: учебное пособие. Екатеринбург 2015; 36.

21. Доброкачественная дисплазия молочной железы: клинические рекомендации. М. 2018; 37.

22. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 26 октября 2017 г. № 869н. М. 2017; 25.

23. *Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S.* Benign breast disease in women. Dtsch. Arztebl. Int. 2019; 116: 565–574. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565.

24. *Новикова С.В., Важенин А.В., Тюков Ю.А., Котов А.А.* Основные направления выявления злокачественных новообразований ведущих локализаций в сельских муниципальных районах. Уральский медицинский журнал 2022; 21 (1): 35–41.

25. *Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Джигаев Д.М.* Рак в эпоху COVID-19: когда снижение заболеваемости совсем не в радость. Онкология сегодня 2022; 1: 1–2.

REFERENCES

1. Benign breast dysplasia: clinical recommendations. Moscow 2020; 77 (in Russian).

2. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena Minzdrava Rossii 2022; 252 (in Russian).

3. *Radzinsky W.E., Orazov M.R., Dolgov E.D., Moskvicheva V.S.* 10 years in our hands! Transfer of mammary glands to obstetricians and gynecologists: lessons and prospects: Newsletter. Moscow: StatusPrezens 2023; 20. (in Russian).

4. *Savelyeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B.* Gynecology: national guideline. Moscow: GEOTAR-Media 2017; 1008 (in Russian).

5. On approval of the Procedure for providing medical care in the profile «obstetrics and gynecology» (with the exception of assisted reproductive technologies): Ministry of Health of the Russian Federation. Order № 572n dated November 1, 2012. Moscow 2012; 344 (in Russian).

6. On the approval of statistical tools for the organization of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of federal statistical monitoring of the activities of healthcare institutions: Federal State Statistics Service. Order № 520 dated December 29, 2011. Moscow 2011; 22 (in Russian).

7. On the approval of the Practical Manual on Health Statistics: Federal State Statistics Service. Order № 409 dated November 22, 2010. Moscow 2010; 102 (in Russian).

8. *Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al.* Incidence of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2012: statistical materials. Moscow: CNIOIZ Minzdrava Rossii 2013; 183 (in Russian).

9. *Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V., Kadulina N.A., Belyaeva I.M., Kanteeva A.N. et al.* Total incidence of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2012: statistical materials. Moscow: CNIOIZ Minzdrava Rossii 2013; 193 (in Russian).

10. *Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Ogryzko E.V., Golubev N.A., Kadulina N.A., Belyaev I.M. et al.* Incidence of the population over the working age (from 55 years in women

and from 60 years in men) in Russia in 2014: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2015; 183 (in Russian).

11. Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Ogryzko E.V., Golubev N.A., Kadulina N.A., Belyaev I.M. *et al.* Total Incidence of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2014: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2015; 193 (in Russian).

12. Alexandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Kadulina N.A., Belyaeva I.M. *et al.* Incidence of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2016: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2017; 183 (in Russian).

13. Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. *et al.* Total incidence of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2017: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2018; 193 (in Russian).

14. Alexandrova G.A., Golubev N.A., Polikarpov A.V., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. Incidence of the population older than working age (from 55 years in women and from 60 years in men) in Russia in 2018 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2019; 183 (in Russian).

15. Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V. *et al.* Total incidence of the population over the working age (from 55 years for women and from 60 years for men) in Russia in 2019: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2020; 196 (in Russian).

16. Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I. *et al.* Incidence of the population over the working age in Russia in 2020 with a

diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2021; 184 (in Russian).

17. Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V. *et al.* Incidence of the population over the working age in Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2022; 184 (in Russian). DOI: 10.21045/978-5-94116-088-4-2022.

18. Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V. *et al.* Total Incidence of the population over the working age in Russia in 2021: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2022; 196 (in Russian).

19. Leonov S.A., Son I.M., Savina A.A. Guidelines for the analysis of the main statistical indicators of the health status of the population and the activities of medical organizations. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii 2015; 53 (in Russian).

20. Slobodenyuk A.V., Kosova A.A., An R.N. Epidemiological analysis: uchebnoe posobie. Yekaterinburg 2015; 36 (in Russian).

21. Benign breast dysplasia: clinical recommendations. Moscow 2018; 37 (in Russian).

22. On approval of the procedure for medical examination of certain groups of the adult population: Ministry of Health of the Russian Federation. Order № 869n dated October 26, 2017. Moscow 2017; 25 (in Russian).

23. Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S. Benign breast disease in women. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019; 116: 565–574. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565.

24. Novikova S.V., Vazhenin A.V., Tyukov Yu.A., Kotov A.A. The main directions of detection of malignant neoplasms of leading localizations in rural municipal areas. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2022; 21 (1): 35–41 (in Russian). DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-1-35-4

25. Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Dzbigaev D.M. Cancer in the era of COVID-19: when the decline in morbidity is not at all a joy. *Onkologiya segodnya* 2022; 1: 1–2 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

– концепция, дизайн исследования, написание и редактирование текста – О.Ю. Севостьянова;

– сбор и обработка материала – Н.Е. Севостьянова;

– статистическая обработка данных, подготовка иллюстрационного материала (графики) – Т.В. Чумарная;

– редактирование – Т.А. Обоскалова;

– сбор и обработка данных, редактирование – А.В. Воронцова.

Одобрение этического комитета не требуется.

Поступила: 10.09.2023

Одобрена: 28.09.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Динамика заболеваемости доброкачественной дисплазией молочной железы женщин старше трудоспособного возраста на региональном уровне / О.Ю. Севостьянова, Т.В. Чумарная, Т.А. Обоскалова, Н.Е. Севостьянова, А.В. Воронцова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 96–106. DOI: 10.17816/pmj40696-106

Please cite this article in English as: Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Oboskalova T.A., Sevostyanova N.E., Vorontsova A.V. Dynamics of benign mammary dysplasia incidence in women over the working age at regional level. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 96–106. DOI: 10.17816/pmj40696-106

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.5 – 003.811

DOI: 10.17816/pmj406107-113

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ УРБАХА – ВИТЕ

М.Ю. Коберник*, В.Д. Елькин, Т.Г. Седова

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

A CLINICAL CASE OF URBACH-WIETHE DISEASE

M.Yu. Kobernik*, V.D. Elkin, T.G. Sedova

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

Представлено клиническое описание болезни Урбаха – Вите (липоидного протеиноза) – чрезвычайно редкой патологии, в настоящее время известно всего 300 случаев. Это наследственное заболевание, передается по аутосомно-рецессивному типу, связано с мутацией гена внеклеточного матрикса 1 (ECM1), расположенного в хромосоме 1, локус 1q21. В основе лежит нарушение синтеза коллагена и отложение гиалина в дерме вдоль коллагеновых волокон, в слизистых оболочках, иногда во внутренних органах. Химический состав гиалина полностью не определен; отмечено, что в него входят коллаген, гликопротеиды, липиды, протеогликаны. Заболевание начинается в раннем детстве и характеризуется изменением ЛОР-органов и кожи, подтверждается гистологическим исследованием, при котором выявляют утолщение дермы, дегенерацию коллагеновых волокон, гиалиноз с отложением вокруг сосудов, в их стенках, вокруг потовых желез лентовидных, слабоэозинофильных, гомогенных, веществ, в состав которых входят фосфолипиды, местами могут быть щели с отложением липидов. Пациентка В., 1990 года рождения, заболевание началось практически с рождения с появления полиморфных высыпаний на коже и охриплости голоса. В 1999 г. было выполнено гистологическое исследование пораженной кожи, подтвердившее диагноз липоидного протеиноза Урбаха – Вите. Кожный патологический процесс распространенный, симметричный, на лице представлен сетчатой телеангиэктатической эритемой, по краю нижних век располагаются милиарные узелки, похожие на нитку

© Коберник М.Ю., Елькин В.Д., Седова Т.Г., 2023

тел. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Коберник М.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии; Седова Т.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии].

© Kobernik M.Yu., Elkin V.D., Sedova T.G., 2023

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology; Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology; Sedova T.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology].

жемчуга. Определяется гипоплазия и застойная эритема ушных раковин. На туловище и конечностях лентикулярные папулы желтоватого цвета, в области разгибательной поверхности локтевых суставов – восковидные полупрозрачные бляшки плотноватой консистенции. Также на лице, туловище и конечностях выявлена вторичная гиперпигментация и очаги атрофии. Кожные изменения сопровождаются поражением ЛОР-органов в виде двухстороннего верхнечелюстного синусита, фронтита, хронического фарингита, хронического ларингита.

Особое значение имеет сопутствующая патология: поливалентная сенсибилизация, хронический гепатит В, дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, хронический гастродуоденит. Пациентка находится на инвалидности с 2000 г., нуждается в диспансерном наблюдении и коррекции всех выявленных нарушений.

Ключевые слова. Липоидный протеиноз, болезнь Урбаха – Вите, генетическое заболевание, поражение ЛОР-органов и кожи, гистологическое исследование кожи.

A clinical description of Urbach – Wiethe disease (lipoid proteinosis), an extremely rare pathology, is presented, currently only 300 cases are known. This hereditary disease, transmitted by an autosomal recessive type, is associated with a mutation of the extracellular matrix 1 (ECM1) gene located on chromosome 1, locus 1q21. It is based on a violation of collagen synthesis and deposition of hyaline in the dermis along the collagen fibers, in the mucous membranes, sometimes in the internal organs. The chemical composition of hyaline is not completely determined; it is noted that it includes collagen, glycoproteins, lipids, proteoglycans. The disease begins in early childhood and is characterized by changes in the ENT organs and skin, confirmed by histological examination, which reveals thickening of the dermis, degeneration of collagen fibers, hyalinosis with deposition around the vessels, in their walls, around the sweat glands of ribbon-like, weakly eosinophilic, homogeneous substances, which include phospholipids, sometimes there may be cracks with deposition of lipids.

Patient V., born in 1990, the disease began almost from birth with the appearance of polymorphic rashes on the skin and hoarseness of the voice. In 1999, a histological examination of the affected skin was performed, confirming the diagnosis of lipoid proteinosis of Urbach – Wiethe. The skin pathological process is widespread, symmetrical, on the face it is represented by reticulated telangiectatic erythema, along the edge of the lower eyelids there are miliary nodules similar to a string of pearls. Hypoplasia and stagnant erythema of the auricles are determined. There are yellowish lenticular papules on the trunk and limbs, waxy translucent plaques of a dense consistency in the area of the extensor surface of the elbow joints. Besides, secondary hyperpigmentation and foci of atrophy were detected on the face, trunk and limbs. Skin changes are accompanied by lesion of the ENT organs in the form of bilateral maxillary sinusitis, frontitis, chronic pharyngitis, chronic laryngitis. Concomitant pathology is important: polyvalent sensitization, chronic hepatitis B, biliary dyskinesia against the background of gallbladder deformation, chronic gastroduodenitis. The patient has been on disability since 2000, needs dispensary supervision and correction of all identified violations.

Keywords. Lipoid proteinosis, Urbach – Wiethe disease, genetic disease, lesion of ENT organs and skin, histological examination of skin.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Урбаха – Вите (протеиноз липоидный) – редкое генетическое заболевание метаболического характера: в настоящее время известно всего около 300 случаев данной патологии. В большинстве случаев болезнь Урбаха – Вите встречается у голландцев и немцев, в кровнородственных браках. Первый случай был отмечен в 1908 г. профессором отоларингологии Фридрихом Зи-

бенманом (Базель, Швейцария). В 1925 г. также в Швейцарии появились сведения еще о трех пациентах с похожими симптомами. В 1929 г. австрийскими дерматологом Эрихом Урбахом и оториноларингологом Камилло Вите было дано официальное описание болезни [1].

Липоидный протеиноз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связан с мутацией гена внеклеточного матрикса 1 (ECM1), расположенного в хромосоме 1, ло-

кус 1q21 [2]. В основе развития заболевания лежит дефект метаболизма коллагена, что сопровождается отложением гиалина в коже вдоль коллагеновых волокон, вокруг кровеносных сосудов и потовых желез, в слизистых оболочках, иногда во внутренних органах. Полностью химический состав гиалина до сих пор не определен; выявлено, что в него входят коллаген, гликопротеиды, липиды, протеогликаны [3]. В некоторых случаях также наблюдается симметричная внутричерепная кальцификация с поражением миндалевидного тела [4].

Заболевание начинается в раннем детстве с изменения голоса, который становится низким и хриплым, появления сухого кашля, иногда спастической одышки. Вследствие отложения гиалина на слизистой оболочке рта, глотки, гортани, половых органов и прямой кишке формируются желтовато-белого цвета плотноватые папулы и инфильтраты, напоминающие лейкоплакию [5]. В дальнейшем возможно развитие макроглоссии и макрохейлии, что сопровождается нарушением речи.

На коже лица, волосистой части головы, шеи, предплечий, в подмышечных ямках, в области коленных, локтевых суставов, кистей и стоп возникают множественные папулы восковидно-желтого цвета. На поверхности папул могут образовываться веррукозные разрастания и гиперкератотические наслоения. Характерным признаком является наличие по краю век милиарных просвечивающих папул, похожих на нитку жемчуга или бисер [6]. При воздействии на кожу травмирующих факторов, в том числе ультрафиолетового излучения, формируются пузыри и пустулы. После разрешения элементов остаются атрофические рубцы [7]. У некоторых пациентов наблюдаются диффузная алопеция, ониходистрофии, аномалии зубов, поражение глаз в виде блефароконъюнктивита и хориоретинита. При

внутричерепной кальцификации могут возникать эпилептиформные припадки, эмоциональные нарушения. В крови при болезни Урбаха – Вите определяют повышение СОЭ, диспротеинемию и дислипидемию.

Диагноз устанавливают по характерной клинической картине; также применяют гистологическое и иногда иммуногистохимическое исследование. Для выявления внутричерепной кальцификации используют компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию. При гистологическом исследовании выявляют утолщение дермы, дегенерацию коллагеновых волокон, гиалиноз с отложением вокруг сосудов, в их стенках, вокруг потовых желез лентовидных, слабоэозинофильных, гомогенных, ШИК-положительных веществ, в состав которых входят фосфолипиды, местами могут быть щели с отложением липидов [8]. На ранних стадиях болезни возможно применение генетического тестирования для определения мутаций в гене ESM1.

Лечение болезни Урбаха – Вите малоэффективно; применяют ретиноиды, гепарин, инсулин, сосудистые препараты (дипромоний, магния сульфат, пентоксифиллин, дибазол, дипиридамо, ксантинола никотинат, курантил).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В., 1990 года рождения, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица, туловища и верхних конечностей. Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания на фоне нефропатии в сроке 8 месяцев и закончившейся срочными родами. Практически с рождения отмечаются полиморфные высыпания на коже, заканчивающиеся вторичной гиперпигментацией. На первом месяце жизни находилась на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом:

атопический дерматит. В 11 месяцев возник аллергический отек гортани на интраназальный интерферон. Вакцинация начата с 4 лет, вызвала выраженное обострение кожного процесса. Также с рождения отмечается охриплость голоса, с семилетнего возраста – афония.

В 1999 г. на основании гистологического исследования измененной кожи, заключения дерматовенеролога и ЛОР-врача с подтверждением наличия рубца на голосовых связках установлен диагноз: липоидный протеиноз (болезнь Урбаха – Вите). Патогистологическое исследование биоптата кожи от 28.09.1997: в эпидермисе отмечается незначительный рыхлый гиперкератоз с явлениями фолликулярного, зернистый слой в один ряд клеток. Эпидермис нормальной величины. Незначительная часть клеток мальпигиевого слоя в состоянии средней степени выраженности внутриклеточного отека. Базальная мембрана сохранена. В дерме сосуды расширены, стенки их несколько пролиферированы. В центральной части препарата в стенках сосудов видны эозинофильно окрашенные отложения, за счет чего они значительно утолщены. Там же, в толще дермы, имеются гомогенные, слабо эозинофильно окрашенные поля аморфных масс, внутри которых есть щели, пустоты. По-видимому, это места скопления липидов. Вокруг отмечается довольно мощный инфильтрат, состоящий из гистиоцитов, лимфоцитов, есть эозинофилы и плазмодциты. Заключение: гистологическая картина характерна для липоидного протеиноза Урбаха – Вите.

Аллергологический анамнез: непереносимость интерферона, циклоферона, тимогена, полиоксидония, бифидумбактерина и лактобактерина.

Наследственность: у матери лекарственная аллергия, у прабабушки по линии матери была бронхиальная астма.

Перенесенные заболевания: ОРВИ 3–4 раза в год, лямблиоз в 1994 г., геморрагический цистит в 1997 г., хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, хронический гепатит В, двухсторонний верхнечелюстной синусит, фронтит, хронический фарингит, хронический ларингит, парез лицевого нерва в 2003 г.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Рост 167 см, масса тела 56,3 кг. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена правильно. Костная система без видимых деформаций. Суставы безболезненные при пальпации, активные и пассивные движения выполняются в полном объеме. Голос тихий, осиплый. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 72 уд./мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень определяется у края реберной дуги, селезенка не определяется. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Status localis: кожный патологический процесс распространенный, симметричный, на лице представлен сетчатой телеангиэктатической эритемой в области щек и очагами вторичной гиперпигментации (рис. 1). По краю нижних век наблюдаются милиарные узелки, похожие на нитку жемчуга. Отмечается гипоплазия и застойная эритема ушных раковин. На туловище и конечностях лентикулярные папулы желтоватого цвета, в области разгибательной поверхности локтевых суставов восковидные полупрозрачные бляшки овальной формы плотноватой консистенции, размерами 4,5×3,0 см (рис. 2), также на туловище и конечностях множественные гиперпигментированные пятна и очаги атрофии (рис. 3).

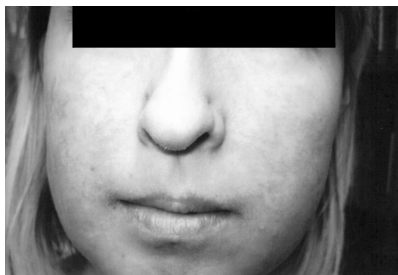


Рис. 1. Сетчатая телеангиэктатическая эритема в области щек



Рис. 2. Бляшки на разгибательной поверхности локтевых суставов



Рис. 3. Множественные гиперпигментированные пятна и очаги атрофии на коже туловища и конечностей

Проведено общеклиническое обследование: показатели общего анализа крови и общего анализа мочи в пределах нормы, в биохимическом анализе крови общий белок – 83,2 г/л, альбумины – 43,66 %, глобулины альфа-1 – 5,7 %, глобулины альфа-2 – 10,2 %, глобулины бета – 13,2 %, глобулины гамма – 26,5 %, АСТ – 0,35 ммоль/л, АЛТ – 0,54 ммоль/л, тимоловая проба – 10,6 ед., сулемовая проба – 82 %.

Серологические маркеры HBsAg, HBeAg, HBcorAb IgM обнаружены. Антитела к HCV, HDV, HAV не обнаружены.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки диффузных изменений печени, перегиб желчного пузыря, гепатомегалия, спленомегалия.

Рентгенография придаточных пазух: признаки двухстороннего верхнечелюстного синусита. Фронтит.

Диагноз: липоидный протеиноз (болезнь Урбаха – Вите). Двухсторонний верхнечелюстной синусит, фронтит, хронический фарингит, хронический ларингит. Хронический гепатит В, дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, хронический гастродуоденит.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен случай чрезвычайно редкой патологии – липоидного протеиноза. Заболевание началось с первого года жизни с изменения голоса и появления высыпаний на коже. В дальнейшем диагноз был подтвержден гистологическим исследованием кожного биоптата, при котором были выявлены эозинофильно окрашенные отложения в стенках сосудов и гомогенные, слабо эозинофильно окрашенные поля аморфных масс в толще дермы, внутри которых определялись щели и пустоты (места скопления липидов). Кожные изменения были представлены полиморфными высыпаниями в виде сетчатой телеан-

гипертатической эритемы на лице, милиарных папул, напоминающих нитку жемчуга, по краю нижних век, гипоплазии ушных раковин, плотных восковидных бляшек в области разгибательной поверхности локтевых суставов, лентикулярных папул на туловище и конечностях, вторичной гиперпигментации и очагов атрофии практически по всему кожному покрову. Также отмечено поражение ЛОР-органов: двухсторонний верхнечелюстной синусит, фронтит, хронический фарингит, хронический ларингит.

Важно, что с 4-летнего возраста пациентка также болеет хроническим гепатитом В, что может негативно отразиться на общем состоянии. Изменения в биохимическом анализе крови, гепатоспленомегалия, обнаруженная при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, требуют дальнейшего обследования и лечения.

Выводы

Болезнь Урбаха – Вите (липоидный протеиноз) – наследственная патология, передается по аутосомно-рецессивному типу; в настоящее время выявлено всего около 300 случаев данного заболевания. Липоидный протеиноз связан с нарушением метаболизма коллагена и отложением гиалина в дерме, слизистых оболочках, иногда во внутренних органах. Представлен клинический случай данного заболевания, которое возникло на первом году жизни и сопровождается поражением кожи и ЛОР-органов, с гистологическим подтверждением диагноза. Состояние усугубляет сопутствующая патология: поливалентная сенсibilизация, хронический гепатит В с четырехлетнего возраста, дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, хронический гастродуоденит. Пациентка находится на инвалидности с 2000 г. Она нуждается в диспансерном наблюдении и коррекции всех выявленных изменений.

Библиографический список

1. Hamada T. Lipoid proteinosis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002; 27 (8): 624–629. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2002.01143.x.
2. Chan I., Xin L., Hamada T. et al. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extra-cellular matrix protein 1. *Experimental Dermatology* 2007; 16 (11): 881–890. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00608.x.
3. Malory S.B., Krafchick B.R., Holme S.A. What syndrome is this? Urbach-Weithe syndrome (lipoid proteinosis). *Pediatric Dermatology* 2005; 22: 266–267.
4. McGrath J.A. Lipoid proteinosis. *Handb Clin Neurol.* 2015; 132: 317–322. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00023-8.
5. Frenkel B., Vered M., Taicher S., Yarom N. Lipoid proteinosis unveiled by oral mucosal lesions: a comprehensive analysis of 137 cases. *Clin Oral Investig.* 2017; 21 (7): 2245–2251. DOI: 10.1007/s00784-016-2017-7.
6. Mofarrab R., Ghasemi M., Emadi S., Rostamian F. Lipoid proteinosis: A systematic presentation of an unusual disease. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (10): 4237–4240. DOI: 10.1111/jocd.14861.
7. Thaddanee R., Khilnani A.K., Purna Pandya P., Chaturvedi M. Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) in two siblings. *Indian. Dermatol. Online. J.* 2014; 5 (2): S95–97. DOI: 10.4103/2229-5178.146168.
8. Banerjee P., Mukherjee B. Urbach-Wiethe disease: Hyalinosis cutis et mucosae. *Oman J Ophthalmol.* 2021; 14 (3): 196–197. DOI: 10.4103/ojo.ojo_29_21.

REFERENCES

1. Hamada T. Lipoid proteinosis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002; 27 (8): 624–629. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2002.01143.x.
2. Chan I., Xin L., Hamada T. et al. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations

in extra-cellular matrix protein 1. *Experimental Dermatology* 2007; 16 (11): 881–890. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00608.x.

3. Malory S.B., Krafchick B.R., Holme S.A. What syndrome is this? Urbach-Wiethe syndrome (lipoid proteinosis). *Pediatric Dermatology* 2005; 22: 266–267.

4. Mcgrath J.A. Lipoid proteinosis. *Handb Clin Neurol.* 2015; 132: 317–322. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00023-8.

5. Frenkel B., Vered M., Taicher S., Yarom N. Lipoid proteinosis unveiled by oral mucosal lesions: a comprehensive analysis of 137 cases. *Clin Oral Investig.* 2017; 21 (7): 2245–2251. DOI: 10.1007/s00784-016-2017-7.

6. Mofarrab R., Ghasemi M., Emadi S., Rostamian F. Lipoid proteinosis: A systematic presentation of an unusual disease. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (10): 4237–4240. DOI: 10.1111/jocd.14861.

7. Thaddanee R., Khilnani A.K., Purna Pandya P., Chaturvedi M. Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) in two siblings. *Indian. Dermatol. Online. J.* 2014; 5 (2): S95–97. DOI: 10.4103/2229-5178.146168.

8. Banerjee P., Mukherjee B. Urbach-Wiethe disease: Hyalinosis cutis et mucosae. *Oman J Ophthalmol.* 2021; 14 (3): 196–197. DOI: 10.4103/ojo.ojo_29_21.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 20.07.2023

Одобрена: 03.08.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Коберник, М.Ю. Клинический случай болезни Урбаха – Вите / М.Ю. Коберник, В.Д. Елькин, Т.Г. Седова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 107–113. DOI: 10.17816/pmj406107-113

Please cite this article in English as: Kobernik M.Yu., Elkin V.D., Sedova T.G. A clinical case of Urbach – Wiethe disease. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 107-113. DOI: 10.17816/pmj406107-113

Научная статья

УДК 616.13-089

DOI: 10.17816/pmj406114-119

СИАЛОРЕЯ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗВИТИЯ СЛЮННОГО СВИЩА ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**А.С. Вронский^{1,2*}, Е.А. Головачева¹, А.А. Оборин²,
С.В. Мозговая², П.В. Лазарьков^{1,2}, К.В. Прохоров¹**

¹Клинический кардиологический диспансер, г. Пермь,

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

SIALORRHOEA DUE TO DEVELOPMENT OF SALIVARY FISTULA AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY. DIAGNOSTICS AND TREATMENT. A CLINICAL CASE

**A.S. Vronsky^{1,2*}, E.A. Golovacheva¹, A.A. Oborin²,
S.V. Mozgovaya², P.V. Lazarkov^{1,2}, K.V. Prokhorov¹**

¹Clinical Cardiology Dispensary, Perm,

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

Раневые осложнения после каротидной эндартерэктомии являются редкими осложнениями. Одним из них является образование слюнного свища вследствие повреждения поднижнечелюстной слюнной железы. Фактором, увеличивающим вероятность повреждения слюнной железы, является высокая бифурка-

© Вронский А.С., Головачева Е.А., Оборин А.А., Мозговая С.В., Лазарьков П.В., Прохоров К.В., 2023

тел. +7 912 593 33 98

e-mail: ASVronskiy@gmail.com

[Вронский А.С. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения; аспирант, ORCID 0000-0002-0465-8964; Головачева Е.А. – сердечно-сосудистый хирург, заведующая кардиохирургическим отделением, ORCID 0009-0008-2341-1802; Мозговая С.В. – кандидат медицинских наук, доцент, челюстно-лицевой хирург, ORCID 0000-0003-2551-1387; Оборин А.А. – сердечно-сосудистый хирург; аспирант, ORCID 0000-0003-4082-8745; Лазарьков П.В. – сердечно-сосудистый хирург; аспирант, ORCID 0000-0001-7165-9134; Прохоров К.В. – кандидат медицинских наук, рентгенэндоваскулярный хирург, главный врач, ORCID 0000-0002-8418-6097].

© Vronsky A.S., Golovacheva E.A., Oborin A.A., Mozgovaya S.V., Lazarkov P.V., Prokhorov K.V., 2023

tel. +7 912 593 33 98

e-mail: ASVronskiy@gmail.com

[Vronsky A.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, cardiovascular surgeon, postgraduate student, ORCID 0000-0002-0465-8964, Golovacheva E.A. – cardiovascular surgeon, Head of the Cardiac Surgery Unit, ORCID 0009-0008-2341-1802; Oborin A.A. – cardiovascular surgeon, postgraduate student, ORCID 0000-0003-4082-8745; Mozgovaya S.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, maxillofacial surgeon, ORCID 0000-0003-2551-1387; Lazarkov P.V. – cardiovascular surgeon; postgraduate student, ORCID 0000-0001-7165-9134; Prokhorov K.V. – Candidate of Medical Sciences, roentgen endovascular surgeon, Chief Physician, ORCID 0000-0002-8418-6097].

ция сонных артерий. Представлен случай консервативного лечения слюнного свища после каротидной эндартерэктомии. Современные методы диагностики, заключающиеся в биохимическом анализе выделяющейся жидкости на альфа-амилазу, позволяют быстро поставить диагноз. Доказало свою эффективность лечение антихолинэргическим препаратом 0,1 % атропина сульфатом по 6 капель под язык за полчаса до каждого приема пищи. В совокупности с медикаментозным лечением необходимо обеспечивать адекватный отток выделяющейся слюны из раны для профилактики образования слюномы и сдавления дыхательных путей. Длительная консервативная терапия позволяет достичь полного прекращения сialорреи через слюнный свищ и исключить необходимость хирургического лечения.

Ключевые слова. Сialоцеле, слюнома, слюнный свищ, сialоррея, осложнения каротидной эндартерэктомии.

Wound complications after carotid endarterectomy are rare ones. One of them is the formation of a salivary fistula due to the damage of the submandibular salivary gland. A factor that increases the likelihood of the damage of the salivary gland is a high bifurcation of the carotid arteries. This article presents a case of conservative treatment of the salivary fistula after carotid endarterectomy. Modern diagnostic methods, consisting in biochemical analysis of the secreted fluid for alpha-amylase, contribute to rapid diagnostics. Treatment with the anticholinergic drug 0.1 % atropine sulfate, 6 drops under the tongue half an hour before each meal, has proved its efficiency. In conjunction with medical treatment, it is necessary to ensure an adequate outflow of saliva from the wound to prevent the formation of salivoma and compression of the airways. Long-term conservative therapy makes it possible to achieve a complete cessation of sialorrhea through a salivary fistula and to eliminate the need for surgical treatment.

Keywords. Sialocele, salivoma, salivary fistula, sialorrhea, complications of carotid endarterectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная хирургическая реваскуляризация сонных артерий доказала свою эффективность в снижении риска возникновения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с поражениями экстракраниальных артерий. В структуре периоперационных осложнений каротидной эндартерэктомии преобладают кардиальные и неврологические расстройства [1], однако встречаются и осложнения, связанные со скоплением и выделением жидкости из раны или места дренирования. Одним из редких осложнений является сialоррея в области каротидного доступа в результате образования слюнного свища. В клинической практике челюстно-лицевого хирурга часто встречаются слюнные свищи и сialоцеле как осложнения после операций в околоушной области, и данная патология нередко требует хирургического лечения [2]. В сосудистой хирургии слюновидная опухоль образуется из-за скопления секрета слюнных желез в области доступа к сонным артериям.

Приводим опыт консервативного лечения слюнного свища после каротидной эндартерэктомии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка У., 67 лет, поступила в кардиохирургическое отделение для обследования и лечения. После дообследования был установлен следующий диагноз:

– основной: атеросклероз, мультифокальное поражение. Приустьевой стеноз левой внутренней сонной артерии (71 %), интракраниальный стеноз правой внутренней сонной артерии (67 %). Оклюзия левой позвоночной артерии. Ишемическая болезнь сердца. Перенесенный Q+ передний инфаркт миокарда от 24.08.2021. Стентирование передней нисходящей артерии двумя стентами от 24.08.2021. Стентирование правой коронарной артерии от 17.01.2022;

– осложнение: хроническое нарушение мозгового кровообращения I степени. Хро-

ническая сердечная недостаточность II функционального класса (NYHA);

– сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. Незначительная митральная, трикуспидальная недостаточность. Сахарный диабет 2-го типа, инсулинопотребный, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5 %. Хроническая болезнь почек С3а (скорость клубочковой фильтрации = 41 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI).

21.01.2022 выполнена каротидная эндартерэктомия слева. Операция выполнялась под эндотрахеальным наркозом с непрерывным нейромониторингом методом церебральной оксиметрии в ближнем инфракрасном диапазоне. Использовалась классическая методика с линейной артериотомией общей и внутренней сонной артерии, открытой эндартерэктомией и пластикой артериотомического дефекта ксеноперикардальной заплатой шириной 10 мм, длиной 6 см. Время пережатия сонных артерий составило 25 мин. Особенностью операции являлась короткая шея пациентки и высокая бифуркация сонных артерий, тем самым для оптимальной визуализации внутренней сон-

ной артерии была частично выделена поднижнечелюстная слюнная железа (рис. 1).

Пациентка транспортирована в отделение реанимации и интенсивной терапии. Экстубирована на 1-е сут после операции. На 2-е сут пациентка переведена из реанимации в палату с индивидуальным постом наблюдения, удален дренаж и начата активизация. Через 7 дней после оперативного вмешательства у пациентки было отмечено выделение прозрачной серозной жидкости из нижнего угла раны. При физикальном осмотре: рана заживает первичном натяжении, воспаление отсутствует, нормотермия. Пациентка отмечает увеличение выделения жидкости после каждого приема пищи. В динамике выполнены инструментальные и лабораторные исследования для уточнения характера отделяемого.

Общий анализ крови, прокальцитонин и С-реактивный белок были в пределах нормы. Бактериологический посев отделяемого из раны не выявил роста микрофлоры. Было выполнено цитологическое и биохимическое исследование отделяемой жидкости. Микроскопическое исследование нативного препарата: лейкоциты – 4–6 в поле зрения, эрит-

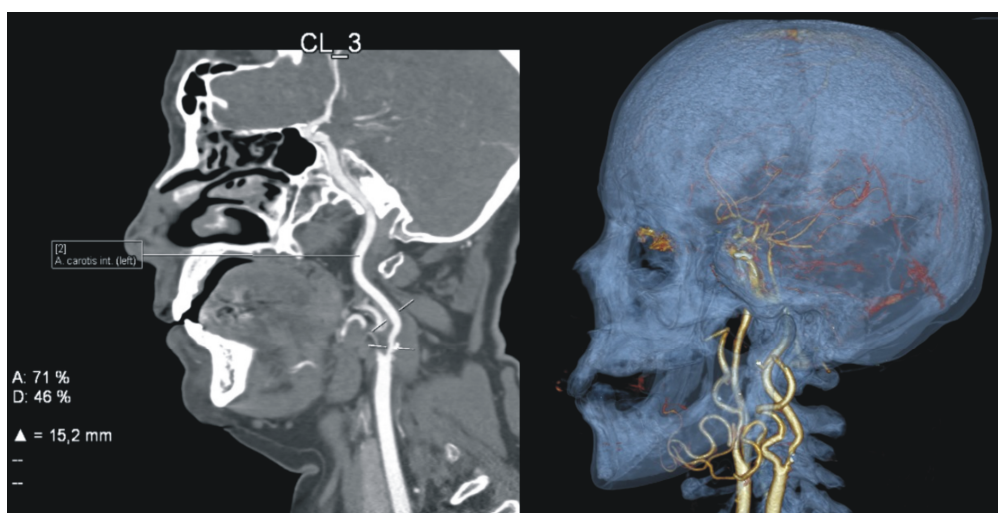


Рис. 1. МСКТ АГ брахиоцефальных артерий. Высокая бифуркация левой общей сонной артерии. Стеноз левой внутренней сонной артерии 71 % (NASCET)

роциты – 4–5 в поле зрения; окрашенный препарат: нейтрофилы – 99 %, лимфоциты – 1 %. Биохимическое исследование: общий белок – 9,8 г/л, глюкоза – 11,4 ммоль/л, холестерин – 0,50 ммоль/л, альфа-амилаза = 180 Е/л. Наличие в выпотной жидкости альфа-амилазы позволяет предположить что отделяемое является слюной.

Была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с фистулографией: контрастное вещество заполняет неправильной формы неравномерной ширины свищевой ход размером до 10×5,5 мм, протяженностью до 4,5 см, достигающий до левой поднижнечелюстной слюнной железы. Воспаление левой поднижнечелюстной слюнной железы (рис. 2).

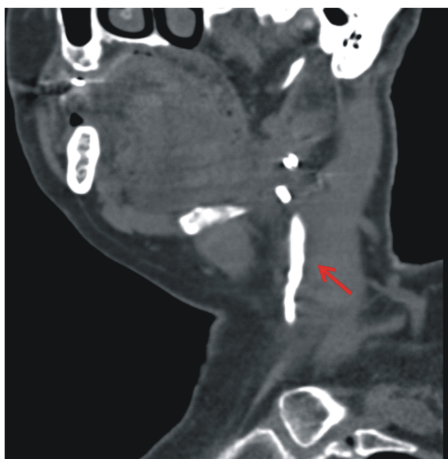


Рис. 2. МСКТ мягких тканей шеи с фистулографией. Стрелкой указан свищевой ход, заполненный контрастным веществом

Установлен диагноз: слюнной свищ поднижнечелюстной слюнной железы в области боковой поверхности шеи слева.

При заживлении нижнего угла раны отмечалось скопление жидкости в области оперативного доступа с образованием слюномы и постепенным сдавливанием дыхательных путей, что приводило к нарастанию одышки у пациентки (рис. 3). Вследствие этого было принято решение поддерживать открытым

нижний угол раны и обеспечивать отток слюны. Дренаж не устанавливали, чтобы снизить вероятность инфицирования раны.



Рис. 3. УЗИ мягких тканей шеи. Визуализируется слюнома размерами 61×12 мм

Проведена консультация челюстно-лицевого хирурга. Рекомендовано: исключить прием кислой и сухой пищи; лечение атропина сульфатом 0,1 % по 6 капель под язык за полчаса до еды перед каждым приемом пищи в течении 14 дней. В случае неэффективности консервативного лечения – прижигание устья свищевых ходов / пластика свищевых ходов.

В течение 14 сут проводилось лечение антихолинергическим препаратом – атропина сульфатом 0,1 % по 6 капель под язык за полчаса до еды перед каждым приемом пищи и ежедневные перевязки. Результатом лечения стало закрытие свищевых отверстий и полное прекращение сialореи. Рана зажила первичным натяжением.

Пациентка была выписана на 23-и сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сиалорея вследствие образования слюнного свища является достаточно редким осложнением после каротидной эндартерэктомии, поэтому рекомендации в силу ред-

кости данного состояния не разработаны. Необходимо выяснить, вызвана ли жидкость инфекцией, кровотечением, секрецией лимфы или слюны. В мировой литературе встречаются единичные случаи, описывающие лечение данной проблемы. При поиске в базе данных PubMed нам удалось найти две статьи. Bashir et al. сообщили о случае послеоперационной сиалореи, которая началась спонтанно через 4 дня после операции. Больному была выполнена ревизия операционной раны с предположением об инфекционном источнике. На 2-й послеоперационный день после ревизии у пациента вновь проявилось увеличение объема раны на шее, что потребовало установки дренажа, по которому вытекала прозрачная серозная жидкость. Пациент получал лечение скополамином для уменьшения слюноотделения. В течение 5 дней дренирование слюны значительно уменьшилось, и дренаж был удален [3]. Levent Çetin et al. сообщили об отхождении обильного серозного отделяемого в первые сутки после операции. После биохимической верификации жидкости как слюны пациенту было начато пероральное лечение антихолинэргическим средством в дозировке 3–20 мг гиосцин-N-бутил. Выделение слюны полностью прекратилось через трое суток, и дренаж был удален [4]. В нашем случае, как и в данных исследователей, отмечалась высокая бифуркация сонных артерий, что наводит на предположение о травмировании слюнной железы во время выделения сонных артерий либо при установке ретрактора. В то же время скопление слюны выше платизмы не позволяет исключить механизм образования свища вследствие прошивания слюнной железы нитью при ушивании платизмы, так как слюнная железа топографически находится глубже платизмы и теоретически слюна должна скапливаться под ней. Мы не стали устанавливать повторно дренаж из-за

опасности инфицирования раны, однако необходимо было обеспечивать отток жидкости из-за рисков образования слюномы и сдавления дыхательных путей. Для дифференцированной диагностики характера отделяемого нам помогли данные об увеличении выделения жидкости после еды, а также выполнение цитологического исследования и биохимического исследования жидкости на альфа-амилазу. Консультация челюстно-лицевого хирурга позволила определиться с лечением и избежать повторных операций. Длительное консервативное сублингвальное лечение в течение 14 дней антихолинэргическим препаратом атропина сульфатом 0,1%-ным оказалось эффективным и безопасным методом и позволило избежать хирургической окклюзии слюнного свища.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Евсеев М.А., Чумаченко Е.Д., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л. Безопиатная анестезия при вмешательствах на экстракраниальных артериях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2018; 7 (3): 94–101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-94-101.
2. Никитин А.А., Модина Т.Н., Сункин А.М. и др. Кистозные образования и свищи околоушных слюнных желез: современный взгляд на лечение и реабилитацию. Клиническая стоматология 2017; 3 (83): 48–52.
3. Bashir A., Hussain M., Dababneh H., Rosin D., Cohen-Gadol A.A. Salivoma after carotid endarterectomy. J Clin Neurosci. 2014; 21 (6): 1058–60. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.10.013. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24342521.
4. Çetin L., Temiz E., Kuralay E. Salivoma after carotid endarterectomy. Turk J Vasc Surg 2020; 29 (1): 053–054. DOI: 10.9739/tjvs.2020.63

REFERENCES

1. Evseev M.A., Chumachenko E.D., Plotnikov G.P., Shukevich D.L. Opioid-free anesthesia for interventions on extracranial arteries in patients with multifocal atherosclerosis. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy* 2018; 7 (3): 94–101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-94-101 (in Russian).
2. Nikitin A.A., Modina T.N., Sipkin A.M. i dr. Cystic formations and fistulas of the parotid salivary glands: a modern view on treatment and rehabilitation. *Klinicheskaya stomatologiya* 2017; № 3 (83): 48–52 (in Russian).
3. Bashir A., Hussain M., Dababneh H., Rosin D., Cohen-Gadol A.A. Salivoma after carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci.* 2014; 21 (6): 1058–60. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.10.013. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24342521.
4. Çetin L., Temiz E., Kuralay E. Salivoma after carotid endarterectomy. *Turk J Vasc Surg* 2020; 29 (1): 053–054. DOI: 10.9739/tjvs.2020.63

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен:

Вронский А.С. – разработка концепции, анализ и интерпретация данных;

Головачева Е.А. – анализ и интерпретация данных;

Мозговая С.В. – разработка концепции, анализ и интерпретация данных;

Оборин А.А. – анализ и интерпретация данных;

Лазарьков П.В. – анализ и интерпретация данных;

Прохоров К.В. – разработка концепции, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Поступила: 15.07.2023

Одобрена: 15.08.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сялоррея вследствие развития слюнного свища после каротидной эндартерэктомии. диагностика и лечение: случай из практики / А.С. Вронский, Е.А. Головачева, А.А. Оборин, С.В. Мозговая, П.В. Лазарьков, К.В. Прохоров // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 114–119. DOI: 10.17816/pmj406114-119

Please cite this article in English as: Vronsky A.S., Golovacheva E.A., Oborin A.A., Mozgovaya S.V., Lazarkov P.V., Prokhorov K.V. Sialorrhoea due to development of salivary fistula after carotid endarterectomy. Diagnostics and treatment: a clinical case. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 114–119. DOI: 10.17816/pmj406114-119

Научная статья

УДК 616.832-004.2

DOI: 10.17816/pmj406120-127

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ ПРИ ВЫСОКОАГРЕССИВНОМ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ У ПАЦИЕНТА С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АУТОИММУННОМУ ПРОЦЕССУ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Т.В. Байдина^{1}, Т.Н. Трушникова^{1,2}, И.Ю. Данченко²*

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

²Пермская краевая клиническая больница, Российская Федерация

THERAPEUTIC OPTIONS IN A PATIENT WITH HIGHLY AGGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS AND GENETIC PREDISPOSITION TO AUTOIMMUNE PROCESS: A CLINICAL CASE

T.V. Baidina^{1}, T.N. Trushnikova^{1,2}, I.Yu. Danchenko²*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Представлен клинический случай высокоагрессивного рассеянного склероза у пациента с семейным анамнезом по демиелинизирующему заболеванию. Продемонстрирована эффективность ранней патогенетической терапии при блокаде молекул адгезии лимфоцитов.

Ключевые слова. Высокоагрессивный рассеянный склероз, демиелинизация, индукционная тактика терапии, натализумаб.

A clinical case of highly aggressive multiple sclerosis in a patient with a family history of demyelinating disease is presented. The effectiveness of early pathogenetic therapy by blocking the adhesion molecules of lymphocytes is demonstrated.

Keywords. Highly aggressive multiple sclerosis, demyelination, induction treatment strategy, natalizumab.

© Байдина Т.В., Трушникова Т.Н., Данченко И.Ю., 2023

тел. +7 912 481 26 40

e-mail: tatiana_baidina@mail.ru

[Байдина Т.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-5114-0463; Трушникова Т.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики, врач-невролог, ORCID: 0000-0001-9199-7392; Данченко И.Ю. – врач-невролог, ORCID: 0000-0002-3145-5409].

© Baidina T.V., Trushnikova T.N., Danchenko I.Yu., 2023

tel. +7 912 481 26 40

e-mail: tatiana_baidina@mail.ru

[Baidina T.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-5114-0463; Trushnikova T.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0001-9199-7392; Danchenko I.Yu. – neurologist, ORCID: 0000-0002-3145-5409].

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение понятия «высокоагрессивный рассеянный склероз» (ВАРС) активно происходит на протяжении последних 10 лет.

Следует дифференцировать понятия «быстро прогрессирующий рассеянный склероз» и «высокоактивный рассеянный склероз» [1; 2].

Термин «быстро прогрессирующий рассеянный склероз» используется для наивных пациентов, у которых в течение одного года наблюдения имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением одного или более контрастируемого очага на Т1-ВИ или увеличением количества очагов на Т2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием. При этом речь идет об инвалидизирующем характере обострений [1; 2].

Характерными чертами ВАРС следует считать инвалидизирующий характер обострений, не менее двух за календарный год, непродолжительную ремиссию, вовлечение в процесс пирамидной и мозжечковой систем, уровень инвалидизации по шкале EDSS (Expanded disability status scale) 4,0 балла за 5 лет заболевания, неудовлетворительный ответ на терапию одним и более ПИТРС в течение года (не по причине непереносимости), наличие активности заболевания, несмотря на терапию в течение года (2 обострения с неполным восстановлением и более, МРТ с активными или новыми очагами (по данным МРТ-обследований, выполненных в 0-й, 3-й и 6-й месяц) [1; 2]. На основании вышеизложенного, как правило, необходимо принятие решения об эскалации терапии.

Единого определения ВАРС нет, но в любом случае – это быстрое инвалидизирующее течение заболевания [3; 4].

Большой объем поражения в режиме Т2 с признаками проницаемости гематоэнцефа-

лического барьера является неблагоприятным прогностическим фактором.

Около 15 % пациентов имеют высокую активность процесса при установлении первичного диагноза [3].

Высокоагрессивный рассеянный склероз требует индукционной тактики терапии, терапии иммунореконституции либо раннего переключения на ПИТРС 2-й линии [5]. Возможные терапевтические опции при ВАРС включают натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб, недавно ставший доступным по государственной программе препарат кладрибин [6] и оптиционно митоксантрон *off label*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дебют заболевания у отца пациента, 1977 года рождения, произошел в возрасте 31 года в 2009 г., со слабости в ногах, которая распространялась на руки с формированием грубого спастического тетрапареза до быстрой инвалидизации I группы. Имело место подозрение на первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза. Заболевание было рефрактерно гормональной терапии и плазмаферезу, октагаму, доступных на тот момент ПИТРС 1-й линии, цитостатику митоксантрон. В настоящий момент отцу пациента 43 года, отмечена полная невозможность самообслуживания, недержание мочи постоянно, нарушение речи с трудностью сглатывания.

Неврологический статус отца пациента: менингеальных знаков нет. Ориентирован полностью. Обращенную речь понимает. ЧН: нистагм горизонтальный и вертикальный легкий, объем движений глазных яблок полный, легкая асимметрия лица, язык по средней линии, поперхивание при приеме пищи, дизартрия. Лежит большую часть дня в постели. Пассивная гимнастика и уход. Сила: 0–1 балл в ногах; в руках – может подтянуть локти на

2,0 балла. Сложности разгибания левых ноги и руки за счет высокого тонуса. Высокие СХР D=S. Патологические знаки: кистевые Россоло-Бабинского, клонусы обеих стоп, коленных чашечек и кистей рук. Отсутствие брюшных рефлексов. Снижение вибрационной чувствительности в стопах. В позе Ромберга не исследован ввиду тетраплегии и бездвигательности. Координаторные пробы невозможны. Тазовые функции нарушены по центральному типу. Утомляемость. Когнитивно сохранен.

Показатель EDSS 9 баллов ввиду ограничений передвижения и самообслуживания.

МРТ-исследование:

– 23.07.2009: шейный отдел спинного мозга – зона гиперинтенсивного сигнала в структуре спинного мозга на уровне C1–C2 0,5×0,8×3,2 см, с распространением по длинику спинного мозга на продолговатый мозг;

– 28.07.2009: головной мозг – без патологических изменений;

– 05.10.2009: грудной отдел спинного мозга – очагов демиелинизации нет;

– 13.09.2009, 19.11.2009, 03.04.2010, 07.12.2010, 29.06.2012: шейный отдел спинного мозга с контрастированием – демиелинизирующий процесс продолговатого и спинного мозга (на уровне C1–C2), без отрицательной динамики и активности;

– 29.06.2012: головной мозг – отрицательная динамика в виде появления очага демиелинизации в белом веществе височной доли слева субэпендимарно рогу левого бокового желудочка, с явлениями перифокального отека 1,1×0,8 см, очаг в продолговатом мозге прежний;

– 03.11.2012: головной мозг с контрастированием и МР-трактография 3 Тесла – очаги демиелинизации в белом веществе перивентрикулярные, очаг на уровне продолговатого мозга 29×6 мм, в режиме DTI определяется прерывание части кортикоспинальных трактов, локальная атрофия спинного мозга на этом уровне, без активности;

– 16.06.2013: головной мозг 3 Тесла – очаги перивентрикулярные, один юстакортикальный, очаг на уровне продолговатого мозга без динамики в сравнении с 11.2012, локальная атрофия спинного мозга на этом уровне, смешанная гидроцефалия умеренной степени;

– 16.06.2013: шейный отдел спинного мозга 3 Тесла – очаг демиелинизации без динамики на уровне продолговатого мозга с переходом на спинной мозг, контраст не вводился;

– 02.11.2013: головной мозг и шейный отдел спинного мозга 3 Тесла – отчетливая визуализация очага не только на уровне продолговатого мозга, но по-прежнему и перивентрикулярных мелких и юстакортикальных, очаги в белом и сером веществе, смешанная гидроцефалия умеренная, локальная атрофия спинного мозга на уровне крупного очага (на пересечении продолговатый и спинной мозг), незначительное увеличение площади очага.

Сын пациента – Ш., 21 год – с августа 2019 г. при физических нагрузках, при ходьбе, в тепле – непостоянное снижение зрения сначала на левый, затем на правый глаз. Был осмотрен в Центре РС в январе 2020 г., диагноз: G37.9, вероятный рассеянный склероз, дебют. Состояние постепенно ухудшилось – росли зрительные нарушения, появилась шаткость и чувствительные расстройства. Выполнено МРТ с контрастом 26.01.2020 (рис. 1): обострение, отек вокруг очагов, грубая активность процесса во всех очагах, массивное накопление контраста, появление очагов в шейном отделе спинного мозга на уровне C2, также повышение сигнала и активность и области хиазмы справа, структурные изменения хиазмы слева.

Курс гормонотерапии с 28.01.2020 по 06.02.2020: дексаметазон в/в кап. 24–24–24–16–16–16–8–8–8–4–4–4 мг, далее преднизолон в табл. по 50 мг (10 табл.) со снижением

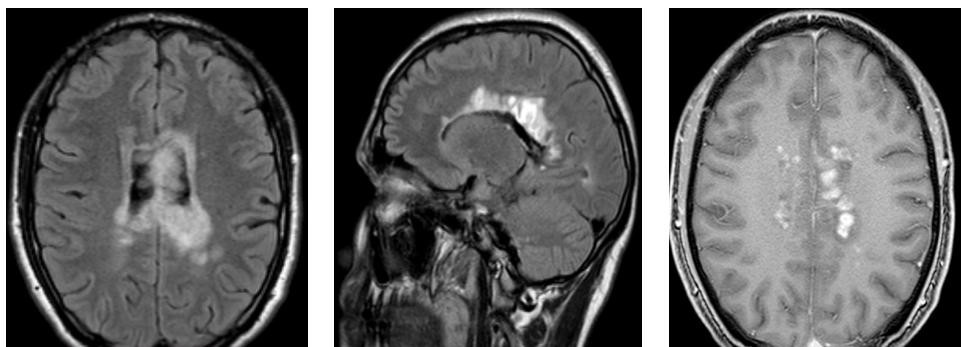


Рис. 1. МРТ-изображения в режимах T2 ВИ и FLAIR, 26.01.2020

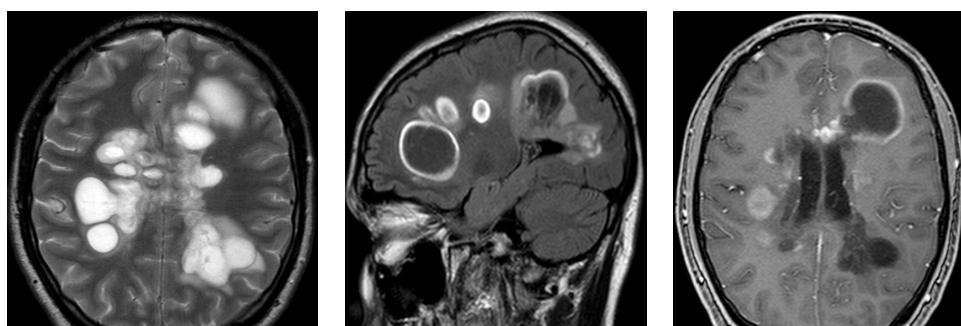


Рис. 2. МРТ-изображения в режимах T2 ВИ и FLAIR, 20.05.2020

дозы на 2 табл. в 3 дня. На фоне гормонов – уменьшение шаткости, чувствительных и зрительных расстройств.

Новое обострение с середины мая 2020 г. – усиление шаткости, появились речевые нарушения – 2-е многоочаговое обострение за 4 месяца заболевания с отрицательной динамикой по МРТ (рис. 2).

МРТ-исследования до начала терапии:

– 08.01.2020: головной мозг – очаги демиелинизации в белом веществе, в мозолистом теле, мозжечке, с признаками отека. Джо 10–15 очагов. Лейкоареоз;

– 26.01.2020: головной мозг – отрицательная динамика в сравнении с 08.01.2020, обострение по МРТ, отек вокруг очагов, грубая активность процесса во всех очагах, массивное накопление контраста, появление очагов в шейном отделе спинного мозга на уровне С2, также повышение сигнала и ак-

тивность и области хиазмы справа, структурные изменения хиазмы слева;

– 20.05.2020: головной мозг – ОРЭМ? Резко отрицательная динамика по количеству очагов, срединные структуры смещены вправо на 2 мм, от 3 до 40 мм, с умеренным перифокальным отеком, с кистозной трансформацией крупных, повышение сигнала от хиазмы с увеличением ее объема. Компримированы боковые желудочки с перивентрикулярным отеком. После контраста – выраженное неоднородное усиление сигнала по периферии от большинства выявленных очагов;

– 27.05.2020: шейный отдел спинного мозга – разноразмерные очаги демиелинизации С1–С7, протяженностью до 16 мм, до 5,3 мм толщиной, без отека;

– 27.05.2020: грудной отдел спинного мозга – очаги демиелинизации Th9–Th12,

протяженностью до 16 мм, до 4,3 мм толщиной, без отека;

– 03.06.2020: некоторая положительная МРТ-динамика, очаги 3–32 мм, с умеренным перифокальным отеком, уменьшением кистовидной деформации очагов, регресс активных очагов до 7 в лобных, теменных, височных долях, мозолистом теле. Повышение сигнала от хиазмы с признаками увеличения ее объема.

Госпитализация с 18.05.2020 по 04.06.2020 для дообследования (ликвор, аквапорин-4, КТ брюшной полости и грудной клетки, МРТ спинного и головного мозга). Уровень EDSS на момент госпитализации 4,0 балла. Обращало на себя внимание наличие белково-клеточной диссоциации в ликворе (белок повышен до 2,43 г/л) и наличие синтеза олигоклональных иммуноглобулинов в крови и ликворе 1-го типа (поликлонального, не характерного для аутоиммунной патологии).

Исключались идиопатическое аутоиммунное заболевание, недемиелинизирующее инфекционное заболевание и другие демиелинизирующие заболевания (острый рассеянный энцефаломиелит, заболевание спектра нейрооптикомиелита).

Данные дополнительных обследований. Флюорография легких – норма от 10.01.2020. Антитела к аквапорину – 4 и миелину от 27.01.2020 – отрицательные, данные за оптикомиелит сомнительные. ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, ЭКГ – без особенностей. Кровь на ВИЧ, RW, гепатиты от 20.05.2020 – отрицательные. Кровь на антитела к аквапорину-4 от 19.05.2020 – отрицательные. Кровь на антитела к эхинококкозу IgG и токсоплазмозу IgM, G от 27.05.2020 – не обнаружено. Ликвор от 21.05.2020: белок 2,43 г/л, цитоз 4 кл. в мм³ (нейтрофилы – 3, лимфоциты – 1), прозрачный, бесцветный. Ликвор на олигоклональные иммуноглобулины от 21.05.2020 – синтез олигоклольных иммуноглобулинов 1-го типа (поликлональный в крови и сыворотке). КТ органов грудной клетки 26.05.2020 – без патологии.

КТ органов брюшной полости 26.05.2020 – без патологии.

Проведен курс гормональной терапии: дексаметазон с 32 мг с переходом на таблетированный прием преднизолона.

У пациента имели место неблагоприятные прогностические факторы тяжелого течения заболевания – мужской пол, два инвалидизирующих обострения в первый год заболевания, полисимптомное начало с мозжечковыми симптомами. Неврологический статус после обострения: ЧН: зрение восстановилось до 1,0, нистагма нет, объем движений глазных яблок полный, лицо симметрично, язык по средней линии. Ходит на пятках, носках. СХР D = S с ног чуть выше фона. Патологические знаки – кистевые Россолимо, Бабинского справа. Брюшные рефлексы живые. Мышечная сила 4 балла в ногах. Чуть снижена вибрационная чувствительность в правой стопе. В позе Ромберга неустойчив, по прямой ходит неуверенно. Адиадохокinesis нет. ПНП, ПКП выполняет удовлетворительно. Тазовые нарушения отрицает. Когнитивно сохранен. Симптом Лермитта в анамнезе. EDSS 3,5 балла.

Была инициирована терапия ПИТРС 2-й линии – индукционная тактика – инфузии моноклонального антитела натализумаб с 06.2020. Введение натализумаба пациент переносит хорошо, получил 16 инфузий, за это время не зафиксировано клинических обострений и имела место положительная динамика на МРТ.

Натализумаб – первое гуманизированное моноклональное антитело, применяющееся в терапии ремиттирующего рассеянного склероза [7], с 15-летним опытом исследования в мировой практике.

Натализумаб в дозе 300 мг рекомендован пациентам с ВАРС начиная с 18 лет, с частотой внутривенной инфузии один раз в 28 дней с целью предотвращения обострений и активности заболевания по данным МРТ. Для обеспечения максимальной безопасности

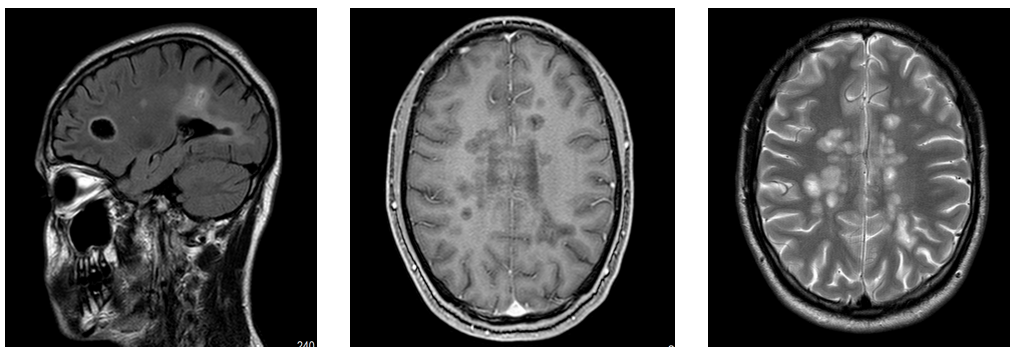


Рис. 3. МРТ-изображения в режимах T2 ВИ и FLAIR, 06.11.2020

пациента во время лечения необходимо использовать план управления рисками данной терапии [7].

МРТ-исследования на фоне терапии ПИТРС натализумаб (рис. 3): 06.11.2020: положительная динамика, очаги 3–21 мм, с уменьшением размеров, один очаг копил контраст в левой теменной доле.

На МРТ от 09.09.2021: нарастание атрофических изменений мозолистого тела, полиморфизм очаговых изменений, тенденция к уменьшению очагов, без признаков активности процесса.

В настоящий момент сохраняются жалобы на шаткость, усталость при ходьбе в правой ноге, прохождение тока по позвоночнику, тремор рук.

Неврологический статус на фоне терапии натализумабом без отрицательной динамики.

Кровь на JC-вирус: индекс 0,77 – 27.05.2021 – положительный статус, что может потребовать расширенного интервала дозирования натализумаба после двух лет терапии и более частого МРТ-контроля на предмет бессимптомной ПМЛ (прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм действия препарата натализумаба заключается в связывании с $\alpha 4$ -субъединицей интегринов человека, которые

присутствуют в Т- и В-клетках, нарушении взаимодействия между $\alpha 4$ -интегрином и молекулой адгезии эпителиоцитов сосудов ГЭБ1 (VCAM-1) и предотвращении адгезии и миграции лейкоцитов в паренхиму головного мозга [8].

Продолжена терапия высокоэффективным препаратом, обеспечивающим закрытие ГЭБ и уменьшение активности заболевания. Влияние препарата на долгосрочный прогноз заболевания, особенно при получении на ранней стадии, было показано в исследованиях [9].

Учитывая ремиссию на протяжении более календарного года, отсутствие отрицательной динамики на МРТ головного мозга, у пациента получен благоприятный ответ на терапию по шкале Rio [10].

В настоящий момент нет данных как о влиянии терапии моноклональным антителом натализумаб на восприимчивость пациента к новой коронавирусной инфекции, так и о необходимости сдвига сроков вакцинации, что существенно облегчает контроль за пациентом в рутинной практике [11].

Пациенту рекомендовано проведение МРТ головного мозга с контрастированием в сравнении с предыдущими снимками один раз в год для оценки эффективности и безопасности терапии. Необходима прицельная оценка лобных долей, субкортикальных очагов, диффузных очагов более 5 мм. Допустимо исследование по сокращенному протоколу (режим T2 ВИ ax, T2 FLAIR ax, DWI ax, T1 Gd).

После двух лет терапии, учитывая положительный JC-статус, дискутабелен перевод пациента на терапию альтернативными препаратом для лечения ВАРС.

Выводы

У пациентов с более агрессивной формой заболевания окно возможностей для успешного лечения может быть уже, чем у пациентов с менее агрессивным заболеванием. Своевременно поставленный диагноз обеспечивает возможность выбора оптимальной терапии ПИТРС. Активная тактика терапии ВАРС позволяет предотвратить дальнейшую инвалидизацию пациентов. Раннее выявление субъектов с агрессивным заболеванием имеет важное значение и для принятия терапевтических решений [5].

Библиографический список

1. Рассеянный склероз у взрослых и детей: Проект клинических рекомендаций. 2020, available at: <https://mapcms.ru/upload/iblock/a0f/a0f94b14685f83883eb1b7e90bd8cd95.pdf>.
2. Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н. Рассеянный склероз в фокусе. Прикладное руководство. М.: Практическая медицина 2020.
3. Díaz C., Zarco L.A., Rivera D.M. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 30: 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039. Epub 2019. PMID: 30822617.
4. Arrambide G., Iacobaeus E., Amato M.P., Derfuss T., Vukusic S., Hemmer B., Brundin L., Tintore M. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler.* 2020; 26 (9): 1352458520924595. DOI: 10.1177/1352458520924595. Epub ahead of print. PMID: 32530366; PMCID: PMC7412878.
5. Iacobaeus E., Arrambide G., Amato M.P., Derfuss T., Vukusic S., Hemmer B., Tintore M., Brundin L. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020; 26 (9): 1352458520925369. DOI: 10.1177/

1352458520925369. Epub ahead of print. PMID: 32530385; PMCID: PMC7412876.

6. Bowen J.D. Highly Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019; 25 (3): 689–714. DOI: 10.1212/CON.0000000000000731. PMID: 31162312.

7. Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Евдошенко Е.П., Пронин И.Н., Бойко А.Н., Захарова М.Н., Алифиров В.М., Турова Е.А., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Цукурова Л.А., Скоромец А.А., Солодун И.Ю. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии natalizumabом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. М. 2018.

8. Kboy K., Mariotte D., Defer G., Petit G., Toutirais O., Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol.* 2020; 11: 549842. DOI: 10.3389/fimmu.2020.549842. PMID: 33072089; PMCID: PMC7541830.

9. Хачанова Н.В. Высокоактивный рассеянный склероз – возможности выбора терапии моноклональными антителами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; 119: 49–57. DOI: 10.17116/jnevro.20191191049. PMID: 3193498.

10. Parks N.E., Flanagan E.P., Lucchinetti C.F., Wingerchuk D.M. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci.* 2017; 383: 31–34. DOI: 10.1016/j.jns.2017.10.015.

11. Zheng C., Kar I., Chen C.K., Sau C., Woodson S., Serra A., Abboud H. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs.* 2020; 34 (9): 879–896. DOI: 10.1007/s40263-020-00756-y. PMID: 32780300; PMCID: PMC7417850.

REFERENCES

1. Rasseyannyj skleroz u vzroslyh i detej: Proekt klinicheskikh rekomendacij. 2020, available at: <https://mapcms.ru/upload/iblock/a0f/a0f94b14685f83883eb1b7e90bd8cd95.pdf> (in Russian).

2. Kasatkin D.S., Spirin N.N. Rasseyannyi skleroz v fokuse. Prikladnoe rukovodstvo. Moscow: Prakticheskaya medicina 2020 (in Russian).
 3. Díaz C., Zarco L.A., Rivera D.M. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May; 30: 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039. Epub 2019. PMID: 30822617.
 4. Arrambide G., Iacobaeus E., Amato M.P., Derfuss T., Vukusic S., Hemmer B., Brundin L., Tintore M. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler.* 2020; 26 (9): 1352458520924595. DOI: 10.1177/1352458520924595. Epub ahead of print. PMID: 32530366; PMCID: PMC7412878.
 5. Iacobaeus E., Arrambide G., Amato M.P., Derfuss T., Vukusic S., Hemmer B., Tintore M., Brundin L. 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020; 26 (9): 1352458520925369. DOI: 10.1177/1352458520925369. Epub ahead of print. PMID: 32530385; PMCID: PMC7412876.
 6. Bowen J.D. Highly Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019; 25 (3): 689–714. DOI: 10.1212/CON.0000000000000731. PMID: 31162312.
 7. Davydovskaya M.V., Hachanova N.V., Evdoshenko E.P., Pronin I.N., Bojko A.N., Zabarova M.N., Alifirova V.M., Turova E.A., Malkova N.A., Siverceva S.A., Cukurova L.A., Skoromec A.A., Solodun I.Yu. Rekomendacii po algoritmu vybora preparata i planu upravleniya riskami terapii Natalizumabom u pacientov s remittiruyushchim rasseyannym sklerozom. Moscow 2018 (in Russian).
 8. Khoy K., Mariotte D., Defer G., Petit G., Toutirais O., Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol.* 2020; 11: 549842. DOI: 10.3389/fimmu.2020.549842. PMID: 33072089; PMCID: PMC7541830.
 9. Khachanova N.V. Vysokoaktivnyi rasseyannyi skleroz – vozmozhnosti vybora terapii monoklonal'nymi antitelami. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2019; 119: 49–57. DOI: 10.17116/jnevro20191191049. PMID: 3193498.
 10. Parks N.E., Flanagan E.P., Lucchinetti C.F., Wingerchuk D.M. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci.* 2017; 383: 31–34. DOI: 10.1016/j.jns.2017.10.015.
 11. Zheng C., Kar I., Chen C.K., Sau C., Woodson S., Serra A., Abboud H. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs.* 2020; 34 (9): 879–896. DOI: 10.1007/s40263-020-00756-y. PMID: 32780300; PMCID: PMC7417850.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Вклад авторов** равноценен.
- Поступила: 22.07.2023
Одобрена: 15.08.2023
Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Байдина, Т.В. Терапевтические опции при высокоагрессивном рассеянном склерозе у пациента с генетической предрасположенностью к аутоиммунному процессу: случай из практики / Т.В. Байдина, Т.Н. Трушникова, И.Ю. Данченко // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 120–127. DOI: 10.17816/pmj406120-127

Please cite this article in English as: Baidina T.V., Trushnikova T.N., Danchenko I.Yu. Therapeutic options in a patient with highly aggressive multiple sclerosis and genetic predisposition to autoimmune process: a clinical case. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 120-127. DOI: 10.17816/pmj406120-127

Научная статья

УДК 616.362–089.85: 616.361–089.819.5: 616.36–089.87

DOI: 10.17816/pmj406128-134

БОЛЕЗНЬ КАРОЛИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ХОЛАНГИОГЕННЫМИ АБСЦЕССАМИ ЛЕВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Н. Стяжкина^{1,2*}, Д.В. Зайцев², М.Н. Климентов^{1,2},

В.В. Ларин², М.А. Гасанова¹, М.И. Чакмина¹

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Первая Республиканская клиническая больница, г. Ижевск, Российская Федерация

CAROLI'S DISEASE WITH MULTIPLE CHOLANGIOGENIC ABSCESSSES OF LEFT LIVER LOBE: A CLINICAL CASE

S.N. Styazhkina^{1,2*}, D.V. Zaitsev², M.N. Klimentov^{1,2},

V.V. Larin², M.A. Gasanova¹, M.I. Chakmina¹

¹Izhevsk State Medical Academy,

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation

Проведен анализ методов диагностики, лечения и исходов болезни Кароли. Изучены история болезни, методы диагностики и лечение пациента, находящегося в хирургическом отделении с клиническим диагнозом болезни Кароли на базе Первой Республиканской клинической больницы г. Ижевска. Результаты исследования показали, что заключительный клинический диагноз был поставлен на основании: жалоб, развития заболевания, данных инструментальных и лабораторных диагностики. Своевременно выполненное оперативное вмешательство в совокупности со всеми методами диагностики определили редкий и трудный в постановке клинический диагноз – болезнь Кароли. При регулярном контроле рентгенологических исследований и биохимического анализа крови, вовремя оказанной медицинской помощи – прогноз благоприятный, длительная ремиссия. При осложнениях высока опасность развития билиарного цирроза.

© Стяжкина С.Н., Зайцев Д.В., Климентов М.Н., Ларин В.В., Гасанова М.А., Чакмина М.И., 2023

тел. + 7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Стяжкина С.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии; Зайцев Д.В. – заведующий отделением, врач-хирург высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук; Климентов М.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; Ларин В.В. – врач-хирург высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук; Гасанова М.А. – студентка V курса лечебного факультета; Чакмина М.И. – студентка V курса лечебного факультета].

© Styazhkina S.N., Zaitsev D.V., Klimentov M.N., Larin V.V., Gasanova M.A., Chakmina M.I., 2023

tel. + 7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Styazhkina S.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Surgery; Zaitsev D.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, surgeon of the highest qualification category; Klimentov M.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery; Larin V.V. – Candidate of Medical Sciences, surgeon of the highest qualification category; Gasanova M.A. – fifth-year student, Faculty of Medicine; Chakmina M.I. – fifth-year student, Faculty of Medicine].

Ключевые слова. Болезнь Кароли, внутрипеченочный холангиолитиаз, левосторонняя гемигепатэктомия, реконструктивная пластика общего печеночного протока на каркасном дренаже Кера.

To analyze the methods of diagnostics, treatment and outcomes of Caroli disease. The medical history, diagnostic methods and treatment of a patient with a clinical diagnosis of Caroli's disease were studied on the basis of the Surgical Department of the First Republican Clinical Hospital in Izhevsk. The results of the study showed that the final clinical diagnosis was made on the basis of the following: complaints, disease development, instrumental and laboratory diagnostic data. A timely surgical intervention, combined with all diagnostic methods, identified a rare and difficult clinical diagnosis – Caroli's disease. In the presented clinical case, after collecting anamnesis and conducting studies, a diagnosis of a rare Caroli's disease was made and a planned operation was performed. A regular monitoring of X-ray examinations, biochemical blood tests, and a timely medical care provide a favorable prognosis – long-term remission. In case of complications, there is a high risk for the development of biliary cirrhosis.

Keywords. Caroli's disease, intrahepatic cholangiolithiasis, left hemihepatectomy, reconstructive plastic surgery of common hepatic duct on Kera frame drainage.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кароли (БК, а также кавернозная эктазия желчевыводящих путей) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся мультифокальным мешотчатым расширением внутрипеченочных желчных протоков.

Поражаются левый и правый печеночные протоки, некоторые из их ветвей; в процесс могут вовлекаться протоки доли, сегмента печени или все внутрипеченочные желчные протоки (ВПЖП). Иногда встречаются сочетания кистозного расширения ВПЖП с протяженными структурами общего желчного протока и стеноза или облитерации ствола воротной вены. Описано сочетание БК с поликистозным поражением почек.

Данное заболевание было хорошо известно ещё в начале XX в. Англичане Vachell и Stevens описали его в 1906 г., однако тогда на это не обратили внимания из-за заглавия статьи, которая называлась «Случай внутри печеночного камня». Жак Кароли в 1954 г. опубликовал две статьи, которых описал кистозное расширение внутрипеченочных протоков, включая клинические и патоморфологические аспекты. Кароли достаточно точно описал

различие между этим заболеванием и поликистозом печени, а также доказал, что синдром относится к V типу кистозного расширения желчных протоков по классификации кист желчных протоков, предложенной Тодани (Todani), и типу F по классификации, предложенной Мияно (Miyno) [1].

Распространенность заболевания – один случай на 1 млн человек.

Отсутствие мышечного слоя и коллагеновых волокон (из-за дефекта синтеза коллагена IV типа) в стенке желчных протоков, фиброз печени и эозинофильная инфильтрация являются основой для стаза желчи, развития рецидивного холангита, механической желтухи, холангиолитиаза, а в дальнейшем абсцессов печени. Заболевание носит прогрессирующий характер и приводит к развитию вторичного билиарного цирроза в печени, портальной гипертензии, амилоидоза, обструкции внепеченочных желчных протоков.

Частыми осложнениями являются абсцессы печени. Известно, что на фоне кистозных изменений внутрипеченочных протоков в 2–51 % [2] наблюдений развивается рак желчных протоков (холангиокарциномы).

Выделяют два типа болезни Кароли: простая форма (тип I, или изолированная

форма) и сложная форма (тип II – синдром Кароли). I тип характеризуется расширением только крупных печеночных протоков. Застой и нарушение оттока желчи позволяют аккумулироваться инфекции, что приводит к рецидивирующим эпизодам холангита как наиболее частому клиническому проявлению заболевания. В результате плохого оттока, наличия стаза и осадка могут образовываться конкременты [3–5].

Для II типа характерна патология внутривнутрипеченочных протоков на всех уровнях, в том числе мелких междольковых протоков, что сопровождается наличием врожденного печеночного фиброза, приводящего к развитию портальной гипертензии. БК обычно манифестирует как холангит или как проявление портальной гипертензии в детстве или молодом возрасте, однако может протекать бессимптомно до 60–70 лет [6–7].

Лабораторные показатели функции печени могут быть в пределах нормы, однако возможно умеренное повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы. Дифференциальную диагностику следует проводить с внутривнутрипеченочной формой желчнокаменной болезни, рецидивирующим бактериальным холангитом, внутривнутрипеченочным абсцессом.

Диагноз БК подтверждается наличием кистозных полостей с измененными желчными протоками. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора у пациентов с подозрением на расширение внутривнутрипеченочных желчных протоков. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и чрескожная чреспеченочная холангиография считаются высокочувствительными методами для визуализации строения билиарной системы и выявления сообщения между кистозными расширениями и желчными протоками. Однако оба эти метода являются инвазивными с возможным развитием осложнений.

Эффективным и неинвазивным методом исследования желчевыводящих путей, в частности при БК, является магнитно-резонансная томография (МРТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе хирургического отделения БУЗ УР «ИРКБ МЗ УР» г. Ижевска был проведен анализ медицинской карты госпитализированного больного с редким клиническим случаем: болезнь Кароли с множественными холангиогенными абсцессами левой доли печени, МРТ-холангиопанкреатография кистозно-трансформированных протоков левой доли с наличием конкрементов; макропрепарата (рис. 1) – левой доли печени с кистозной трансформацией протоков и холангиогенными абсцессами, учебной литературы, отечественных и зарубежных научных статей.



Рис. 1. Макропрепарат: левая доля печени с кистозной трансформацией протоков, фиброз паренхимы

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ц., 47 лет, поступила в хирургическое отделение с жалобами на чувство тяжести, периодические ноющие боли в правом подреберье, эпигастрии; наличие дренажа, выведенного в правом подреберье,

с отделением по нему около 200 мл в сутки желчи.

При объективном исследовании: живот не вздут, мягкий, слабо болезненный в эпигастрии, правом подреберье.

Локальный статус: на передней брюшной стенке – послеоперационные рубцы: от срединной лапаротомии с переходом на грудную стенку и на 5-е межреберье слева. В правом подреберье выведена дренажная трубка, по ней отделяется желчь.

Перенесенные заболевания: вирусный гепатит С – с 13 лет.

Развитие и течение болезни: в возрасте 13 лет оперирована по поводу крупной кисты печени. Объем операции неизвестен; была выполнена также холецистэктомия, не исключено наложение билиодигестивного анастомоза. В 16-летнем возрасте оперирована по поводу абсцесса левой доли печени – была выполнена резекция левой доли печени. В 46 лет произошел рецидив: появилась гипертермия, в течение двух недель обследовалась амбулаторно, затем была госпитализирована в хирургическом отделение. Были диагностированы рефлексхолангит, множественные холангиогенные абсцессы левой доли печени, холангиогепатит, кистозная трансформация протоков левой доли печени. После чего была оперирована – лапаротомия, адгезиолизис, ревизия, реконструкция Ру-петли, транспеченочное дренирование протоков левой доли печени. Впоследствии эпизодов желтухи не отмечала. Отмечает ахолию кала. Наблюдалась и лечилась амбулаторно. По дренажу отделяется 200 мл желчи в сутки. Назначена плановая госпитализация для оперативного лечения.

В этом же году после операции проведено обследование: СКТ и МРТ (рис. 2), на котором выявили неравномерное расширение внутрипеченочных желчных протоков с подозрением на наличие в них конкрементов, полости в печени – абсцессы; на УЗИ

органов брюшной полости: состояние после холецистэктомии, расширение желчных протоков, диффузные изменения поджелудочной железы; при проведении холангиографии: дренирование желчевыводящих протоков (ЖВП), значительная дилатация внутрипеченочных ЖВП, деформация и неровность их контуров.

В биохимическом анализе крови увеличены АСТ – 74,6 Е/л; АЛТ – 142,8 Е/л; щелочная фосфатаза – 732 Е/л – признаки поражения печени и желчевыводящих путей.

В сыворотке крови обнаружены антитела к вирусу гепатита С.

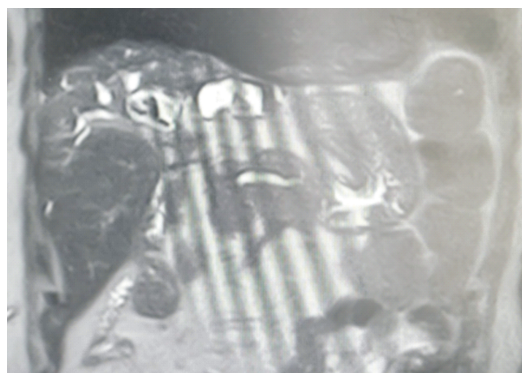


Рис. 2. МРТ-холангиопанкреатография: Кистозно-трансформированные протоки левой доли с наличием конкрементов

Заключительный клинический диагноз был поставлен на основании жалоб, развития болезни, данных инструментальных и лабораторных диагностики: болезнь Кароли. Кистозная трансформация внутрипеченочных желчных протоков. Функционирующий гепатикоеюноанастомоз. Функционирующий дренаж гепатикохоледоха по Керу. Осложнения заболевания: множественный внутрипеченочный холангиолитиаз. Гнойный холангит. Фиброз левой доли печени. Нагноение послеоперационной раны. Наружный гнойный свищ. Анемия средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С.

План лечения: выполнена левосторонняя гемигепатэктомия под наркозом.

Предоперационный эпикриз: наличие клиники болезни Кароли, рецидивирующих холангиогенных абсцессов печени на фоне кистозной трансформации внутripеченочных желчных протоков, гнойного холангита являются показанием к оперативному лечению. Предполагалась левосторонняя гемигепатэктомия под наркозом, согласие было получено.

Описание операции: лапаротомия, адгезиолизис, левосторонняя гемигепатэктомия, реконструктивная пластика общего печеночного протока на каркасном дренаже Кера, санация, дренирование брюшной полости. Под интубационным наркозом бисубкостальным доступом с иссечением старого рубца выполнена лапаротомия, брюшина блестящая, выпота нет. В подпеченочном пространстве выраженный спаечный процесс, выполнен адгезиолизис, органы дифференцированы. Печень увеличена за счет правой доли, плотная, вишневого цвета, на ее поверхности очаги диссеминации не обнаружены. Левая доля уменьшена в размерах, склерозирована, в рубцово-спаечном процессе. К воротам печени интимно фиксирована Ру-петля, слепой сегмент составлял 15 см. Желудок, отделы кишечника – без видимой патологии. Поэтапно левая доля печени мобилизовалась. Выделена левая ветвь воротной вены, перевязана, пересечена, выделена левая печеночная вена у устья, перевязана, пересечена. По демаркационной линии выполнена анатомическая кавальная гемигепатэктомия. Нижняя полая вена обнажена, верифицирована средняя печеночная вена. Контроль гемостаза – сухо. По конfluence был рассечен дилатированный до 2 см левый печеночный проток, из левых внутripеченочных протоков извлечено множество конкрементов. Верифицировано устье правого протока, ревизия – санация – конкре-

ментов нет. При ревизии обнаружен общий печеночный проток, выполнена его канюляция, в дистальном направлении зонд диаметром 0,5 см проходит через папиллу в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Учитывая проходимость холедох, отсутствие явной верификации билиодигестивного анастомоза, выполнена пластика желчных путей на дренаже Кера. Контроль холегемостаза – сухо, учёт салфеток – верен, дренаж промыт. Подпеченочное, правое и левое поддиафрагмальные пространства дренированы ПХВ-трубками. Операционная рана ушита послойно, наглухо, спиртовая асептическая повязка.

В послеоперационном периоде длительно сохранялась астения. Нагноилась послеоперационная рана, проведено лечение – перевязками. Отмечалось гнойное отделяемое по дренажу от области ложа левой доли печени (без примеси желчи). При УЗИ и СКТ определяется инфильтрат в области ложа левой доли с жидкостными скоплениями. При фистулографии не исключался затек контраста из желчных протоков правой доли печени в область ложа удаленной левой доли. Динамика положительная; гнойное отделяемое по дренажу прекратилось, дренаж удален, рана зажила, швы сняты. Наблюдается умеренная положительная динамика лабораторных данных.

Выводы

1. В представленном клиническом случае у пациентки после собранного анамнеза, проведенных исследований был поставлен диагноз редкой болезни Кароли и проведена операция – лапаротомия, адгезиолизис, левосторонняя гемигепатэктомия, реконструктивная пластика общего печеночного протока на каркасном дренаже Кера, санация, дренирование брюшной полости.

2. Заболевание отличается неуклонным прогрессированием и циклическим характером обострений. Без лечения каждое последующее обострение протекает тяжелее, провоцирует серьезные нарушения работы гепатобилиарной системы. Скопление желчи и гноя в протоках под высоким давлением создаёт риск развития множественных внутрипеченочных абсцессов, что и наблюдалось у пациентки.

3. При регулярном контроле рентгенологических исследований и биохимического анализа крови, вовремя оказанной медицинской помощи – прогноз благоприятный, после – длительная ремиссия при данном заболевании. При осложнениях высока опасность развития билиарного цирроза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pavone P., Laghi A., Catalano C., Materia A., Basso N., Passariello R. Caroli's disease. Evaluation with MR cholangiopancreatography (MRCP). *Abdom. Imaging* 1996; 21: 117–119.
2. Taylor A.C., Palmer K.R. Caroli's disease. *Eur. J. Gastroenterol.* 1998; 10 (2): 105–108.
3. Miller W.J., Sechtin A.G., Campbell W.L., Pieters P.C. Imaging findings in Caroli's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165: 333–7.
4. Ros E., Navarro S., Bru C., Gilabert R., Bianchi L., Bruguera M. Ursodeoxy cholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993; 342: 404–6.
5. Климентов М.Н., Стяжкина С.Н., Медведева О.В., Пестерева В.А., Дзюин М.С. Клинический случай сочетания желчнокаменной болезни, механической желтухи и воротного «коралловидного» холангиолитиаза: к вопросу о терминологии. Пермь 2021, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sochetaniya-zhelchnokamennoy-bolezni-mehanicheskoy-zheltuhi-i-vorotnogo-korallovidnogo-holangiolitiaz-a-k>.

6. Ситников В.А., Стяжкина С.Н., Ибрагимова Д.Р., Касимова Н.Р. Ятрогенная как причина постхолецист-эктомического синдрома, Пермь 2011, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yatrogeniya-kak-prichina-postholetsistektomicheskogo-sindroma>.

7. Стяжкина С.Н., Зайцев Д.В., Багаутдинов А.Л., Шарафутдинов М.Р., Антропова З.А., Зарипов И.И., Камалов М.И. Первая операция TIPS, проведенная в Удмуртской Республике, по спасению молодой пациентки с вторичным билиарным циррозом печени. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023, available at: <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.23>.

8. Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. М.: ВИДАР-М 2014; 272.

REFERENCES

1. Pavone P., Laghi A., Catalano C., Materia A., Basso N., Passariello R. Caroli's disease. Evaluation with MR cholangiopancreatography (MRCP). *Abdom. Imaging.* 1996; 21: 117–119.
2. Taylor A.C., Palmer K.R. Caroli's disease. *Eur. J. Gastroenterol.* 1998; 10 (2): 105–108.
3. Miller W.J., Sechtin A.G., Campbell W.L., Pieters P.C. Imaging findings in Caroli's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 333–7.
4. Ros E., Navarro S., Bru C., Gilabert R., Bianchi L., Bruguera M. Ursodeoxy cholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993; 342: 404–6.
5. Klimentov M.N., Styazhkina S.N., Medvedeva O.V., Pestereva V.A., Dzyuin M.S. Clinical case of a combination of cholelithiasis, obstructive jaundice and portal “staghorn” cholangiolithiasis: on the issue of terminology, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sochetaniya-zhelchnokamennoy-bolezni-mehanicheskoy-zheltuhi-i-vorotnogo-korallovidnogo-holangiolitiaz-a-k> (in Russian).

6. *Sitnikov V.A., Styazhkina S.N., Ibragimova D.R., Kasimova N.R.* Iatrogenesis as a cause of postcholecystectomy syndrome available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yatrogeniya-kak-prichina-postholetsistektomicheskogo-sindroma> (in Russian).

7. *Styazhkina S.N., Zaitsev D.V., Bagautdinov A.L., Sharafutdinov M.R., Antropova Z.A., Zaripov I.I., Kamalov M.I.* The first TIPS operation performed in the Udmurt Republic, to save a young patient with secondary biliary cirrhosis. *Acta Biomedica Scientifica* 2023, available at: <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.23> (in Russian).

8. *Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G.* Magnetic resonance cholangiopancreatography. Moscow: VIDAR-M, 2014; 272 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 23.09.2023

Одобрена: 04.10.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Болезнь Кароли с множественными холангиогенными абсцессами левой доли печени: клинический случай / С.Н. Стяжкина, Д.В. Зайцев, М.Н. Климентов, В.В. Ларин, М.А. Гасанова, М.И. Чакмина // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 128–134. DOI: 10.17816/pmj406128-134

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Zaitsev D.V., Klimentov M.N., Larin V.V., Gasanova M.A., Chakmina M.I. Caroli's disease with multiple cholangiogenic abscesses of left liver lobe: a clinical case. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 128-134. DOI: 10.17816/pmj406128-134

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.419-089.847: [612, 622, 34: 612.111.94]-092.9

DOI: 10.17816/pmj406135-147

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО β1-ГЛИКОПРОТЕИНА НА УРОВЕНЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ И ЛОКАЛЬНЫХ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ У КРЫС WISTAR ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

С.А. Заморина^{1,4}, М.С. Бочкова^{1,4}, В.П. Тимганова⁴, В.В. Власова^{1,4},
А.В. Любимов³, Н.П. Логинова², Ю.А. Чарушина², Н.В. Чемуризева², М.Б. Раев^{1,4}*

© Заморина С.А., Бочкова М.С., Тимганова В.П., Власова В.В., Любимов А.В., Логинова Н.П., Чарушина Ю.А., Чемуризева Н.В., Раев М.Б., 2023

тел. +7 342 280 77 94

e-mail: zamorina.sa@gmail.com

[Заморина С.А. (*контактное лицо) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и биотехнологии, профессор кафедры микробиологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-6474-1487; Бочкова М.С. – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и биотехнологии, старший преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии, ORCID: 0000-0001-5784-6224; Тимганова В.П. – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0003-4581-1969; Власова В.В. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, инженер кафедры микробиологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-1656-7277; Любимов А.В. – доктор биологических наук, профессор, консультант, ORCID: 0009-0002-8732-4210; Логинова Н.П. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, ORCID: 0000-0001-8597-2682; Чарушина Ю.А. – преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ORCID: 0000-0002-2193-7463; Чемуризева Н.В. – кандидат биологических наук, начальник отдела учебно-методического и научного обеспечения, ORCID: 0009-0006-0228-0896; Раев М.Б. – доктор биологических наук, заведующий лабораторией клеточной иммунологии и нанобиотехнологии, профессор кафедры микробиологии и иммунологии, ORCID: 0000-0001-6882-4928].

© Zamorina S.A., Bochkova M.S., Timganova V.P., Vlasova V.V., Lyubimov A.V., Loginova N.P., Charushina Yu.A., Chemurzieva N.V., Rayev M.B., 2023

tel. +7 342 280 77 94

e-mail: zamorina.sa@gmail.com

[Zamorina S.A. (*contact person) – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, of the Laboratory of Cellular Immunology and Biotechnology, Professor of the Department of Microbiology and Immunology, ORCID: 0000-0002-6474-1487; Bochkova M.S. – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Cellular Immunology and Biotechnology, Senior Lecturer of the Department of Microbiology and Immunology, ORCID: 0000-0001-5784-6224; Timganova V.P. – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Cellular Immunology and Biotechnology, ORCID: 0000-0003-4581-1969. Vlasova V.V. – junior researcher, Laboratory of Molecular Immunology, engineer of the Department of Microbiology and Immunology, ORCID: 0000-0002-1656-7277; Lyubimov A.V. – MD, PhD, Professor, consultant, ORCID: 0009-0002-8732-4210; Loginova N.P. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, ORCID: 0000-0001-8597-2682; Charushina Yu.A. – Lecturer, Department of Histology, Embryology and Cytology, ORCID: 0000-0002-2193-7463; Chemurzieva N.V. – Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Educational, Methodological and Scientific Support, ORCID: 0009-0006-0228-0896; Rayev M.B. – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Cellular Immunology and Nanobiotechnology, Professor of the Department of Microbiology and Immunology, ORCID: 0000-0001-6882-4928].

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,

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

³ООО «Имбиоком», г. Пермь,

⁴Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Российская Федерация

EFFECT OF PEPTIDES OF TROPHOBLASTIC β 1 GLYCOPROTEIN ON PERIPHERAL AND LOCAL T-REGULATORY LYMPHOCYTES LEVEL IN WISTAR RATS WITH ALLOGENEOUS BONE MARROW CELL TRANSPLANTATION

S.A. Zamorina^{1,4}, M.S. Bochkova^{1,4}, V.P. Timganova⁴, V.V. Vlasova^{1,4},*

A.V. Lyubimov³, N.P. Loginova², Yu.A. Charushina², N.V. Chemurzieva², M.B. Rayev^{1,4}

¹Perm State National Research University,

²E.A. Vagner Perm State Medical University,

³"Imbiocom" LLC, Perm,

⁴Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of RAS, Perm, Russian Federation

Цель. Сфера применения пептидных препаратов быстро расширяется, однако до сих пор не найден препарат с иммуносупрессорной активностью. Учитывая тот факт, что трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ) является фетоплацентарным белком с иммуносупрессорной активностью, изучали короткие пептидные фрагменты этого белка в формировании иммунного ответа в ситуации трансплантации аллогенных клеток. Изучено влияние пептидов ТБГ (YECE, YQCE, YVCS и YACS) на уровень периферических и локальных Т-регуляторных клеток (Treg) в процессе формирования иммунного ответа на введение аллогенных клеток костного мозга (КМ) в динамическом эксперименте на крысах Wistar.

Материалы и методы. В работе использовали оригинальную модель реакции «хозяин против трансплантата» на крысах-самцах Wistar без предварительного кондиционирования у реципиентов. Животным вводили композицию пептидных фрагментов ТБГ на фоне аллогенной внутрибрюшинной трансплантации клеток КМ в динамическом эксперименте, оценивая следующие параметры: уровень периферических «истинных» Treg ($CD4^+CD25^+FOXP3^+$), $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ -клеток и экспрессию FOXP3 в брыжеечных лимфатических узлах. Материал забирали на 3-и и 21-е сутки эксперимента.

Результаты. Показано, что введение пептидов ТБГ на фоне введения аллогенных клеток КМ снижало абсолютное и относительное количество Treg в периферической крови крыс на 3-и и 21-е сутки эксперимента. Пептиды ТБГ на фоне введения аллогенных клеток КМ снижали абсолютный и относительный уровень $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ клеток на 3-и сутки эксперимента. Введение пептидов ТБГ на фоне введения клеток КМ приводило к относительному снижению экспрессии FOXP3 в Т-зоне брыжеечных лимфатических узлов на 21-е сутки эксперимента.

Выводы. Таким образом, пептиды ТБГ не оказывали ожидаемого воздействия на уровень периферических и локальных Treg, более того, присутствие пептидов приводило к снижению количества этих клеток.

Ключевые слова. Короткие пептидные фрагменты, трофобластический β 1-гликопротеин, YACS, YQCE, YVCS, YECE, аллогенный трансплантат, Т-регуляторные лимфоциты, FOXP3, крысы Wistar.

Objective. The range of peptide drugs is expanding, but no drug with immunosuppressive activity has yet been found. Considering the fact that the trophoblastic β 1-glycoprotein (PSG) is a fetoplacental protein with immunosuppressive activity, short peptide fragments of this protein were studied in the formation of an immune response in a situation of allogeneic cell transplantation. To study the effect of PSG peptides (YECE,

YQCE, YVCS, and YACS) on the levels of peripheral and local T-regulatory cells (Treg) during the formation of an immune response to the introduction of allogeneic bone marrow cells (BM) in a dynamic experiment on Wistar rats.

Materials and methods. We used an original host-versus-graft model in male Wistar rats without preconditioning of recipients. Animals were injected with PSG peptide fragment composition against a background of allogeneic intraperitoneal transplantation of BM cells in a dynamic experiment, in which the following parameters were evaluated: the level of peripheral "true" Tregs ($CD4^+CD25^+FOXP3^+$), $CD4^+CD25^-FOXP3^+$ cells, and FOXP3 expression in mesenteric lymph nodes. Material was collected on days 3 and 21 of the experiment.

Results. PSG peptide administration against a background of allogeneic BM cells was found to reduce the absolute and relative amount of Treg in the peripheral blood of rats on days 3 and 21 of the experiment. PSG peptides against the background of the introduction of allogeneic BM cells reduced the absolute and relative amounts of $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ cells on the day 3 of the experiment. The introduction of PSG peptides against the background of the introduction of BM cells resulted in a relative decrease in FOXP3 expression in the T zone of mesenteric lymph nodes on the day 21 of the experiment.

Conclusions. Thus, the PSG peptides did not have the expected effect on the level of peripheral and local Treg cells; moreover, the presence of the peptides led to a decrease in the number of these cells.

Keywords. Peptides, pregnancy-specific beta 1-glycoproteins, YACS, YQCE, YVCS, YECE, allografts, regulatory T-Cells, FOXP3, Wistar rats.

ВВЕДЕНИЕ

Рынок пептидных препаратов является быстрорастущим и перспективным инновационным сегментом экономики. Разработка пептидных препаратов за последнее десятилетие значительно продвинулась вперед благодаря новым технологиям производства, модификации и анализа [1]. Короткие пептиды вызывают значительный интерес благодаря своим уникальным свойствам и большим перспективам в области инновационной биотерапии [2].

В нашей работе мы исследовали короткие линейные пептидные фрагменты плацентарного трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) (YECE, YQCE, YVCS и YACS), учитывая строение этого белка. В первичной структуре различных изоформ ТБГ выявлены тетрапептидные участки: YQCE, YECE и YACS, являющиеся консенсусным мотивом YxCx, у которого обнаружена иммуномодулирующая активность [3]. Применение коротких пептидных фрагментов ТБГ изучалось нами в качестве возможного иммуносупрессанта.

Биорегуляторные (короткие) пептиды благодаря небольшой молекулярной массе и простой структуре могут проникать внутрь клеток и под оболочку ядра без участия рецепторов на их поверхности [4].

Ситуацию, при которой необходима иммуносупрессия, моделировали путем введения аллогенных клеток костного мозга экспериментальным животным, одновременно осуществляя терапию короткими пептидами ТБГ. Чтобы оценить формирование иммунного ответа, оценивали уровень Т-регуляторных клеток (Treg), основная функция которых – контроль силы и продолжительности сложной многокомпонентной иммунной реакции. Транскрипционный фактор FOXP3 является каноническим специфическим маркером для Treg, так как он необходим для дифференцировки и функционирования этих клеток [5]. У грызунов Treg определяются как Т-клетки с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ [6].

Известно, что изменения в иммунной системе реципиента на введение аллогенных клеток костного мозга происходят в первые три недели после трансплантации, а уровень

Treg в данном случае является одним из ключевых показателей развития иммунного ответа [7]. Как правило, уровень Treg в ответ на введение трансплантата повышается, что приводит к подавлению иммунного ответа на аллогенные клетки [8]. Важно отметить, что Treg выполняют свои функции как непосредственно в месте введения аллогенных клеток, так и в периферической крови. Учитывая это обстоятельство, в работе оценивались Treg ($CD4^+CD25^+FOXP3^+$) в периферической крови экспериментальных животных, а также уровень экспрессии FOXP3 в области введения аллогенных клеток (брыжеечные лимфоузлы).

Цель исследования – изучение влияния пептидов ТБГ (YECSE, YQCE, YVCS и YACS) на уровень периферических и локальных Treg в процессе формирования иммунного ответа на введение аллогенных клеток костного мозга (КМ) в динамическом эксперименте на крысах Wistar.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на самцах белых крыс линии Wistar ($n = 32$) в возрасте 2–3 месяцев массой около 250 г. Животных содержали в виварии Пермского государственного национального исследовательского университета в условиях, соответствующих ГОСТ 33216-2014 («Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами»). Эксперименты проводили с соблюдением биоэтических норм в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (86/609/ЕЕС; 1986). Выведение животных из эксперимента осуществляли на 3-и и 21-е сут; в этот момент собирали периферическую кровь, из которой выделяли моноклеарные клетки в градиенте плотности $1,077 \text{ г/см}^3$ («Диаколл»,

«Диаэм», Россия). Выделенные клетки замораживали при температуре до минус 80°C в среде, содержащей 90 % инактивированной теплом эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС; Corning, США) и 10 % диметилсульфоксида (Thermo Fisher, США), затем переносили в жидкий азот для длительного хранения (-196°C).

В работе использовали оригинальную модель реакции «хозяин против трансплантата» (РХПТ), разработанную по аналогии с моделью реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [9].

Животные были разделены на четыре группы: 1-я ($n = 8$) – интактные животные; 2-я группа ($n = 8$) – животные, которым вводили только пептиды ТБГ; 3-я группа ($n = 8$) – которым вводили взвесь костного мозга (КМ); 4-я ($n = 8$) – животные, которым вводилась взвесь КМ в комплексе с пептидами ТБГ. Пептиды вводили внутримышечно в объеме 100 мкл физиологического раствора, в следующем режиме: на 1, 6, 9-е и 12-е сут (рис. 1).

В работе применяли пептиды ТБГ (YACS – A, YQCE – Q, YVCS – V, YECSE – E), синтезированные на заказ фирмой «Рашен пептайд» (Россия), предварительно очищенные нами от эндотоксина при помощи колонок производства Thermo Scientific. Пептиды вводили по 12.5 мкг каждого, то есть по 50 мкг смеси в 100 мкл апиrogenного физраствора.

Клетки КМ выделяли из бедренных костей, как нами описано ранее, и обрабатывались камптотецином для предотвращения реакции трансплантат против хозяина [10]. В исследованиях использовалась модель локальной аллотрансплантации. Трансплантация 10^7 клеток в объеме среды 100 мкл производилась с помощью шприца внутривенно. Трансплантацию суспензии аллогенных клеток КМ осуществляли без предварительного кондиционирования животного-реципиента.

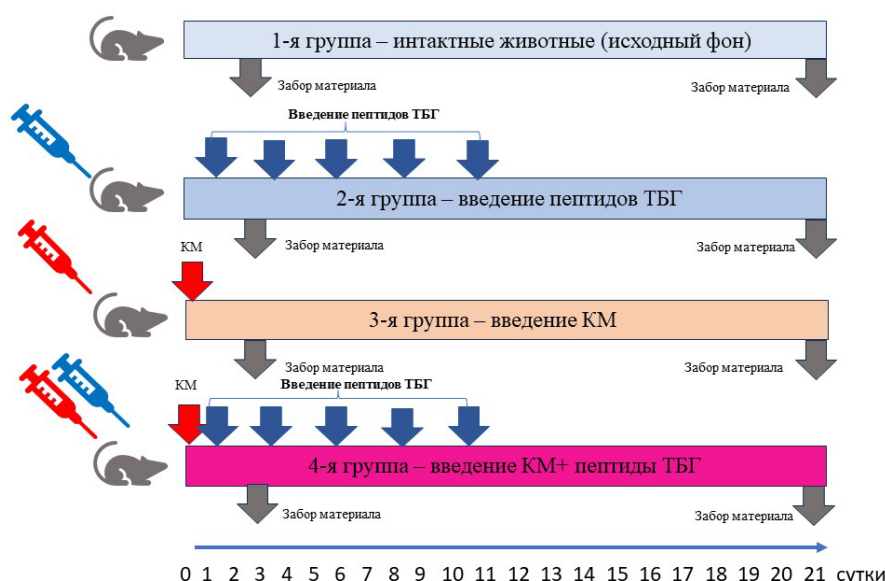


Рис. 1. Схема эксперимента *in vivo* по изучению влияния пептидов ТБГ на уровень локальных и периферических Treg

Выведение из эксперимента проводили на раннем (3-и сут) и позднем сроке (21-е сут) динамического эксперимента, забирая периферическую кровь и брыжечные лимфоузлы.

Оценка уровня лимфоцитов Treg.

Перед проведением эксперимента клетки размораживали при 37 °C и отмывали в 10 мл полной питательной среды RPMI-1640, содержащей 10 % ЭТС (Corning, США), 100 ед./мл пеницилина и 100 мкг/мл стрептомицина (Sigma, США). Размороженные мононуклеарные клетки окрашивали флуоресцентно мечеными (фикоэритрином (PE) или FITC) антителами, специфичными к поверхностным молекулам CD4 и CD25, после чего клетки фиксировали, пермеабилizировали и окрашивали антителами к внутриядерному транскрипционному фактору FOXP3. Использовали набор FlowX Rat Regulatory T Cell Kit (R&D Systems, США), включающий анти-CD25-PE, анти CD4-FITC и анти-FOXP3-AlexaFluor 647 антитела. Фенотип Treg определяли как CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (рис. 1). Ана-

лиз проводили на проточном цитометре CytoFLEX S (Beckman Coulter, США). Данные представлены в виде абсолютного и относительного количества Treg в пуле CD4⁺ Т-лимфоцитов. Абсолютные значения были получены путем определения лейкоформулы и подсчета числа лейкоцитов в периферической крови.

Иммуногистохимическое исследование проводили аппаратным способом с использованием иммуногистохимических автостейнеров Autostainer 360 (Thermo, Великобритания). Для визуализации результатов использовали системы детекции EnVision FLEX+ (Dako, США). Препараты инкубировали с хромогеном DAV Plus Substrate System и докрашивали гематоксилином Майера с заключением в БиоМаунт-среду. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (Labvision, США). Для определения качественного состава использовали моноклональное антитело (Cloude-Clon Corp, США) к фактору транскрипции: FOXP3 (recombinant;

Tyr191-Glu412). Положительным результатом иммуногистохимической реакции являлось специфическое окрашивание клеток (коричневый цвет).

Исследование препаратов проводили на морфометрической установке (Olympus, Япония) с последующим анализом изображений в программе Image Pro Plus (free version) в автоматическом режиме. В оценке параметров иммуногистохимического окрашивания использовался пороговый метод бинаризации Отсу [11]. В препаратах от 4 животных в каждой экспериментальной точке (3-и сут и 21-е сут) анализировали двадцать полей зрения (10 полей Т-зоны и 10 полей В-зоны) при увеличении X900. Цифровой формат фотографии был переведен в режим бинаризации (метод Отсу), после чего в автоматическом режиме выделяли клетки с экспрессией маркера. Результаты обсчета представлены после обработки данных в программе ImageJ для автоматической морфометрии в виде количества клеток с положительной экспрессией FOXP3 в поле зрения [12].

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 8, используя двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) и post-hoc тест Тьюки для множественных сравнений. Различия считали достоверными при $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка уровня периферических Treg в экспериментах *in vivo* под воздействием пептидов ТБГ. Т-регуляторные клетки (Treg, регуляторные Т-лимфоциты, Т-супрессоры) являются центральными регуляторами иммунного ответа. Именно Treg ингибируют развитие аутоиммунных заболеваний, обеспечивая доминантную иммунологическую толерантность к собственным антигенам, а также регулируют ответ на аллотрансплантат [13].

В группе животных с аллотрансплантацией КМ наблюдалось статистически значимое по отношению к интактной группе снижение абсолютного и относительного количества $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ -клеток («истинных» Treg) как на 3-и сут, так и на 21-е сут эксперимента (рис. 2). При введении пептидов ТБГ у экспериментальных животных также снижалось абсолютное и относительное количество Treg в пуле $CD4^+$ Т-лимфоцитов в ранние сроки эксперимента и спустя 21 сутки. Совместное введение пептидов ТБГ и аллогенных клеток КМ оказало аналогичный эффект на содержание Treg в $CD4^+$ Т-клетках крови крыс в обеих временных точках (см. рис. 2). Стоит отметить, что мы видим практически одинаковые результаты как на уровне абсолютных показателей Treg (см. рис. 2, а), так и при расчете относительных значений (см. рис. 2, б). Применение пептидов ТБГ, таким образом, приводит к снижению уровня Treg, что будет способствовать развитию иммунного ответа на аллогенный трансплантат.

Для углубленного анализа полученных результатов оценивали также уровень $CD25^+FOXP3^+CD4^+$ -клеток у экспериментальных животных. Роль этих клеток в регуляции иммунного ответа до сих пор не установлена. Предполагается, что клетки $CD25^+FOXP3^+$ происходят от конвенциональных Treg в присутствии высоких концентраций фактора роста TGF- β , либо относятся к Treg, недавно покинувшим тимус [14].

Установлено, что вместе с долей Treg при введении аллогенного КМ сокращается также абсолютное и относительное число $CD25^+FOXP3^+CD4^+$ -клеток в ранние сроки эксперимента (рис. 3). В то же время на 21-е сут эксперимента достоверно снижалось абсолютное количество этих клеток, но не относительное (см. рис. 3).

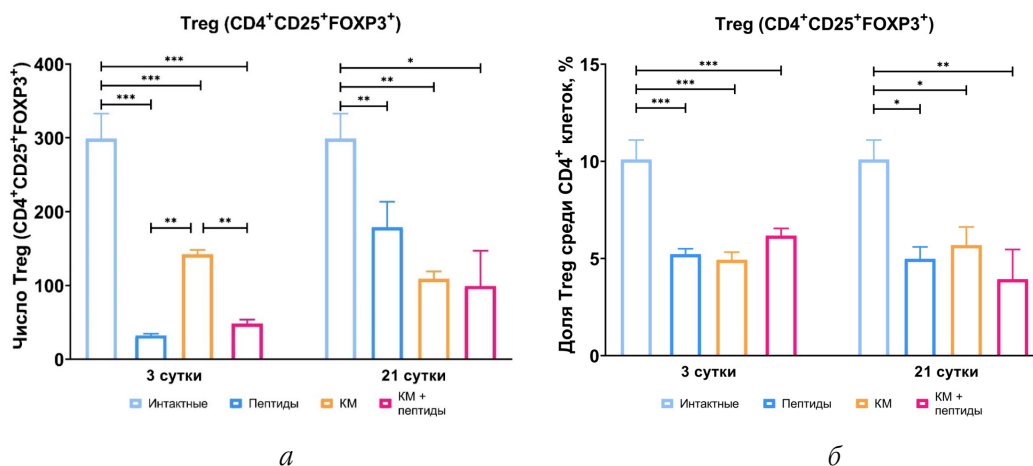


Рис. 2. Абсолютное (а) и относительное (б) количество Тreg (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) в периферической крови крыс при аллотрансплантации КМ и введении пептидов ТБГ: данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего; N = 4; * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001 (two-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки для множественных сравнений)

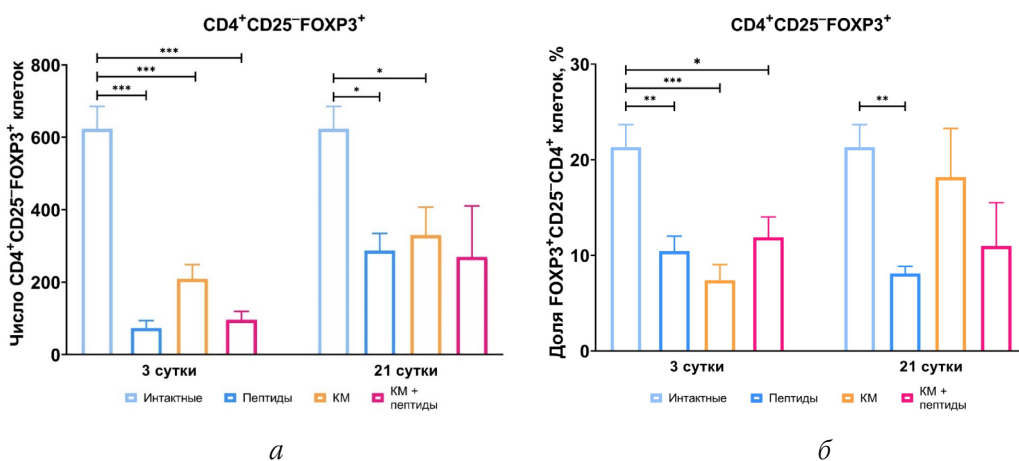


Рис. 3. Абсолютное (а) и относительное (б) количество CD4⁺CD25⁻FOXP3⁺ клеток в периферической крови крыс при аллотрансплантации КМ и введении пептидов ТБГ: данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего; N = 4; * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001 (two-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки для множественных сравнений)

Введение пептидов ТБГ также привело к снижению абсолютного и относительного количества CD25⁻FOXP3⁺ клеток в крови крыс в ранние сроки исследования и на 21-е сут эксперимента. Совместное введение пептидов ТБГ и аллогенных клеток КМ привело к сни-

жению уровня CD25⁻FOXP3⁺-клеток спустя 3-и сут (см. рис. 3). Однако на 21-е сут эксперимента уровень этих клеток стремился к уровню интактных животных. Обобщая результаты, установлено, что пептиды ТБГ способны снижать количество CD25⁻FOXP3⁺

CD4⁺-клеток у экспериментальных животных как на фоне аллогенной трансплантации, так и при самостоятельном применении.

Таким образом, пептиды ТБГ снижали уровень периферических Treg в ситуации трансплантации аллогенных клеток КМ. Важно отметить, что на 3-и сут эксперимента мы имеем дело с пулом Treg, который уже существует в организме, и мы видим это у интактных животных. Однако именно на 3-и сут введение пептидов ТБГ (как самих по себе, так и на фоне трансплантации КМ) привело к более выраженному снижению абсолютного числа Treg, чем трансплантация КМ. В то же время на 21-е сут эксперимента, по-видимому, мы наблюдаем антиген-специфические Treg, которые генерировались в ответ на введение аллогенных клеток. Одновременно эффект пептидов ТБГ уже не был столь выраженным. По-видимому, пептиды способны подавлять уже существующие в организме Treg, в то время антигенспецифические Treg, которые появляются в ходе эксперимента, уже не столь чувствительны к пептидам ТБГ.

Стоит отметить, что это результат, который не соответствует нашей рабочей гипотезе, так как мы предполагали, что пептиды ТБГ будут оказывать стимулирующий эффект на генерацию Treg. В то же время нельзя исключать тот факт, что локальное введение аллогенных клеток костного мозга не отразилось на уровне периферических Treg. Поэтому вторым этапом нашего исследования являлась оценка уровня локальных Treg в месте введения клеток.

Оценка уровня локальных Treg в экспериментах *in vivo* под воздействием пептидов ТБГ. В структуре коры лимфатического узла имеется две функциональные зоны. В наружной коре формируют скопления В-лимфоциты (лимфоидные узелки), и называется В-зона [15]. В зоне глубокой коры (паракортикальной зоне, Т-зона) лим-

фоциты располагаются диффузно. В этой области преобладают Т-лимфоциты, которые проходят здесь антигензависимую пролиферацию и дифференцировку. Мы изучали экспрессию FOXP3 как в Т-зоне, так и В-зоне для получения более полной картины происходящего в лимфатических узлах.

Результаты ИГХ-исследования показали, что дифференцировка лимфоцитов в направлении Treg, оцениваемая по экспрессии транскрипционного фактора FOXP3, имела следующую картину: интактные животные демонстрировали уровень экспрессии FOXP3 в количестве $299,9 \pm 24,58$ клетки, при этом распределение между наружной зоной (В-зона) и глубокой зоной (Т-зоной) было равновесным и сохранялось в динамике эксперимента (таблица).

Введение пептидов ТБГ показало, что на 3-и сут в пределах органа FOXP3 умеренно экспрессируется в лимфоидных узелках и в паракортикальной зоне, при этом их количество достоверно ниже, чем в группе контроля. Однако к 21-м сут отмечена тенденция к накоплению экспрессии маркера Treg: так, в клетках Т-зоны органа экспрессия не отличалась от таковой у интактных животных.

Введение аллогенных клеток КМ достоверно повышало число клеток, экспрессирующих FOXP3 на 3-и сут в исследуемых зонах органа, в сравнении с данными группы контроля (таблица). На этом фоне экспрессия FOXP3 верифицировалась в лимфоцитах диффузно как в В-зависимой зоне (лимфоидные узелки), так и в Т-зоне (паракортекс), распределение также было равновесным (см. таблицу). В целом это соответствует динамике иммунного ответа на введение аллогенных клеток. В частности, известно, что экспансия Treg наблюдалась именно в лимфоузлах толерантных животных, и уровень экспрессии FOXP3 коррелировал с выживаемостью трансплантата [16].

Влияние пептидов ТБГ на уровень экспрессии FOXP3 в клетках коркового вещества брыжеечных лимфатических узлов

Параметр	Значение							
Сроки, сут	3-и				21-е			
Группа	Интактные, 1-я группа	Пептиды, 2-я группа	КМ, 3-я группа	КМ+ Пептиды, 4 группа	Интактные, 1-я группа	Пептиды, 2-я группа	КМ, 3-я группа	КМ+ Пептиды, 4-я группа
Кора (вся)	299,9 ± 24,58	176,20 ± 11,90 *** (2-1)	455,70 ± 27,03 *** (3-1) *** (3-2)	282,20 ± 15,58 *** (4-3) *** (4-2)	293,90 ± 24,13	271,70 ± 6,70	400,20 ± 18,49 *** (3-1) *** (3-2)	207,60 ± 20,22 *** (4-1) * (4-3)
Наружная зона (В-зона)	128,9 ± 14,55	77,50 ± 11,40 ** (2-1)	265,30 ± 23,46 *** (3-1) *** (3-2)	149,80 ± 10,17 *** (4-3) *** (4-2)	124,8 ± 13,36	111,30 ± 7,42	165,00 ± 9,72	142,90 ± 9,92
Глубокая зона (Т-зона)	171,0 ± 21,10	98,70 ± 9,00 * (2-1)	211,20 ± 9,09 *** (3-2)	147,10 ± 8,9 *** (4-3) *** (4-2)	169,10 ± 21,2 7	160,40 ± 5,30	235,20 ± 14,92 *** (3-1) *** (3-2)	264,70 ± 14,96 *** (4-1) ** (4-3) * (4-2)

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего; N = 12; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ (two-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки для множественных сравнений).

Введение пептидов на фоне введения клеток КМ приводило к относительному снижению экспрессии FOXP3 в Т-зоне брыжеечных лимфатических узлов на 21-е сут эксперимента. В целом к 3-м сут эксперимента уровень экспрессии FOXP3 снизился до показателя группы интактных животных (см. таблицу). Также отметим, что на 3-и сут мы фиксируем количество уже существующих в организме животных Treg, в то время как на 21-е сут это уже антиген-специфические Treg. Присутствие Treg в В-зонах лимфатических лимфоузлов может приводить к снижению продукции антител, при этом в ситуации введения аллогенного КМ наблюдается повышение уровня экспрессии FOXP3 именно в В-зоне.

Таким образом, пептиды ТБГ не оказывали ожидаемого воздействия на уровень локальных Treg в брыжеечных лимфоузлах, более того, их присутствие приводило к снижению количества этих клеток.

Стоит отметить, что ранее в аналогичных экспериментальных условиях мы про-

демонстрировали, что введение пептидов ТБГ на фоне аллогенной трансплантации КМ приводило к нормализации уровня $\alpha 2$ -микроглобулина, общего белка, креатинина и мочевины, что можно интерпретировать как противовоспалительный эффект данных пептидов [17]. В отношении цитокинового профиля было установлено, что пептиды ТБГ на фоне аллогенной трансплантации КМ увеличивали уровень IL-4, IL-10 и IL-13 на 14-е сут, а IL-13 еще и на 21-е сут после начала эксперимента. Помимо этого, введение пептидов ТБГ приводило к повышению уровня IL-2, M-CSF, MCP-1 и RANTES также на 14-е сут от начала эксперимента и постепенному снижению их уровня к концу эксперимента в сравнении с данными контрольной группы. В целом применение пептидов ТБГ в процессе развития иммунного ответа на аллотрансплантат ускоряет нормализацию концентраций подавляющего большинства исследованных цитокинов, что свидетельствует об иммунофармакологическом потенциале этих пептидов [10]. Важно

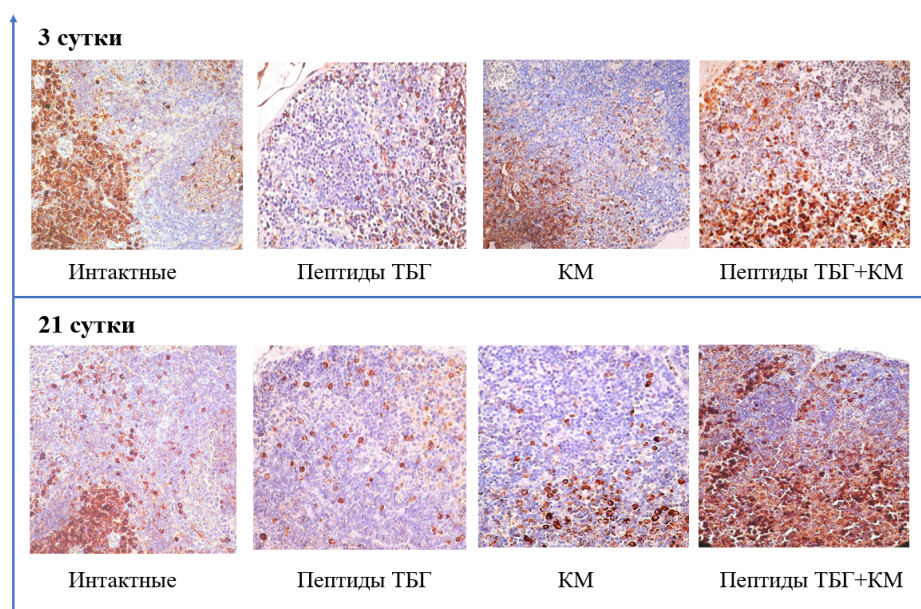


Рис. 4. Влияние пептидов ТБГ на уровень экспрессии FOXP3 в клетках коркового вещества брыжеечных лимфатических узлов на примере отдельных срезов (ув. X400)

также напомнить, что ТБГ в виде полноценной рекомбинантной молекулы в ситуации трансплантации костного мозга в эксперименте на мышах показал свою клиническую эффективность и способствовал снижению РТПХ [18]. Очевидно, выбранные нами пептиды не повторяют эффекты целой молекулы ТБГ, не являясь пептидомиметиками в полной мере. Однако полученные данные могут использоваться для разработки фармакологического препарата на основе исследуемых пептидов для коррекции дисбаланса иммунитета.

Выводы

Таким образом, показано, что введение пептидов ТБГ на фоне введения аллогенных клеток КМ снижало абсолютное и относительное количество Treg в периферической крови крыс на 3-и и 21-е сут эксперимента. Введение пептидов ТБГ на фоне введения клеток КМ также приводило к относительному снижению экспрессии FOXP3 в Т-зоне брыжеечных лимфатических узлов на 21-е сут

эксперимента. В итоге мы установили, что пептиды ТБГ не оказывали ожидаемого воздействия на уровень периферических и локальных Treg, более того, присутствие пептидов приводило к снижению количества этих клеток. Тем не менее снижение уровня этих клеток может быть необходимо в ряде клинических ситуаций, таких как снижение уровня Treg в микроокружении опухоли. Возможно, именно этот эффект может стать следующей тактикой изучения пептидных фрагментов ТБГ в качестве потенциального фармакологического препарата.

Библиографический список

1. Wang L., Wang N., Zhang W. Cheng X., Yan Z., Shao G., Wang X., Wang R. Therapeutic peptides: current applications and future directions. Sig Transduct Target Ther. 2022; 7: A48. DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4
2. Apostolopoulos V., Bojarska J., Chai T.T., Elnagdy S., Kaczmarek K., Matsoukas J., New R., Parang K. et al. A Global Review on Short Pep-

tides: Frontiers and Perspectives. *Molecules* 2021; 26 (2): 430. DOI: 10.3390/molecules26020430.

3. *Moldogazieva N.T., Mokbosoev I.M., Terentiev A.A.* Pregnancy-specific β 1-glycoproteins: combined biomarker roles, structure/function relationships and implications for drug design. *Curr. Med. Chem.* 2017; 3 (24): 245–267. DOI: 10.2174/0929867324666161123090554

4. *Федореева Л.И., Куреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф.* Проникновение коротких флуоресцентно-меченных пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибополигуклеотидами и ДНК in vitro. *Биохимия* 2011; 76 (11): 1505–1516.

5. *Hori S.* FOXP3 as a master regulator of Treg cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21: 618–619. DOI: 10.1038/s41577-021-00598-9

6. *Rodríguez-Perea A.L., Arcia E.D., Rueda C.M., Velilla P.A.* Phenotypical characterization of regulatory T cells in humans and rodents. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 185 (3): 281–91. DOI: 10.1111/cei.12804.

7. *Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M.* 2008. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008; 133: 775–787. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009.

8. *Корсунский И.А., Румянцев А.Г., Быковская С.Н.* Роль регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина. *Онкогематология* 2008; 3: 45–51.

9. *Hardt F., Claesson M.H.* Graft-versus-host reactions mediated by spleen cells from amyloidotic and nonamyloidotic mice. *Transplantation* 1971; 12: 36–39. DOI: 10.1097/00007890-197107000-00005

10. *Тимганова В.П., Бочкова М.С., Шардина К.Ю., Ужвийок С.В., Гутина Е.В., Раев М.Б., Любимов А.В., Заморина С.А.* Влияние коротких пептидных фрагментов ТБГ на цитокиновый профиль крыс Wistar при аллогенной трансплантации в эксперименте *in vivo*.

Медицинская иммунология 2022; 24 (3): 491–506. DOI: 10.15789/1563-0625-EOS-2472

11. *Sellaro T.L., Filkins R., Hoffman C., Fine J.L., Ho J., Parwani A.V., Pantanowitz L., Montalto M.* Relationship between magnification and resolution in digital pathology systems. *J. Pathol. Inform.* 2013; 4: 21. DOI: 10.4103/2153-3539.116866.

12. *Liu X., Wang X., Ding J., Gao Y., Zhao Y., Zhao R., Sun Q., Zhang S.* FOXP3 and CD25 double staining antibody cocktails identify regulatory T cells in different types of tumor tissues using tissue microarrays. *Ann Diagn Pathol.* 2019; 38: 67–70. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.11.005.

13. *Martin-Moreno P.L., Tripathi S., Chandraker A.* Regulatory T Cells and Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13 (11): 1760–1764. DOI: 10.2215/CJN.01750218.

14. *Zobouri M., Mehdipour F., Razmkhab M., Faghib Z., Ghaderi A.* CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T cells: a distinct subset or a heterogeneous population? *Int. Rev. Immunol.* 2021; 40 (4): 307–316. DOI: 10.1080/08830185.2020.1797005

15. *Willard-Mack C.L.* Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. *Toxicologic Pathology* 2006; 34 (5): 409–424. DOI: 10.1080/01926230600867727

16. *Ochando J.C., Yopp A.C., Yang Y., Garin A., Li Y., Boros P., Llodra J., Ding Y., Lira S.A., Krieger N.R., Bromberg J.S.* Lymph node occupancy is required for the peripheral development of alloantigen-specific Foxp3⁺ regulatory T cells. *J. Immunol.* 2005; 174 (11): 6993–7005. DOI: 10.4049/jimmunol.174.11.6993.

17. *Бочкова М.С., Тимганова В.П., Ужвийок С.В., Гутина Е.В., Раев М.Б., Любимов А.В., Заморина С.А.* Влияние коротких пептидов ТБГ на маркеры воспаления при аллогенной трансплантации клеток костного мозга у крыс Вистар. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2023; 175 (5): 591–596. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-591-596.

18. *Jones K., Bryant S., Luo J., Kiesler P., Koontz S., Warren J., Malech H., Kang E., Dvek-*

sler G. Recombinant Pregnancy-Specific Glycoprotein 1 Has a Protective Role in a Murine Model of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (2): 193–203. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.022.

REFERENCES

1. Wang L., Wang N., Zhang W. Cheng X., Yan Z., Shao G., Wang X., Wang R. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Sig Transduct Target Ther.* 2022; 7: A48. doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4
2. Apostolopoulos V., Bojarska J., Chai T.T., Elnagdy S., Kaczmarek K., Matsoukas J., New R., Parang K. et al. A Global Review on Short Peptides: Frontiers and Perspectives. *Molecules.* 2021; 26 (2): 430. DOI: 10.3390/molecules26020430.
3. Moldogazieva N.T., Mokbosoev I.M., Terentiev A.A. Pregnancy-specific β 1-glycoproteins: combined biomarker roles, structure/function relationships and implications for drug design. *Curr. Med. Chem.* 2017; 3 (24): 245–267. DOI: 10.2174/0929867324666161123090554
4. Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Havinson V.H., Vanyushin B.F. Pronikновение коротких флуоресцентно-механических пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидными и ДНК in vitro. *Biobimiya* 2011; 76 (11): 1505–1516 (in Russian).
5. Hori S. FOXP3 as a master regulator of Treg cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21: 618–619. doi.org/10.1038/s41577-021-00598-9
6. Rodriguez-Perea A.L., Arcia E.D., Rueda C.M., Velilla P.A. Phenotypical characterization of regulatory T cells in humans and rodents. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 185 (3): 281–91. DOI: 10.1111/cei.12804.
7. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. 2008. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008; 133: 775–787. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
8. Korsunskij I.A., Rumyantsev A.G., Bykovskaya S.N. Rol' regulatornykh T-kletok CD4+CD25+ i mezenhimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga v podavlenii reakcii transplantat protiv hozyaina. *Onkogematologiya* 2008; 3: 45–51 (in Russian).
9. Hardt F., Claesson M.H. Graft-versus-host reactions mediated by spleen cells from amyloidotic and nonamyloidotic mice. *Transplantation.* 1971; 12: 36–39. DOI: 10.1097/00007890-197107000-00005
10. Timganova V.P., Bochkova M.S., SHardina K.YU., Uzbviyuk S.V., Gutina E.V., Raev M.B., Lyubimov A.V., Zamorina S.A. Vliyaniye korotkikh peptidnykh fragmentov TBG na citokinovyj profil' krysa Wistar pri allogennej transplantacii v eksperimente in vivo. *Meditsinskaya immunologiya* 2022; 24 (3): 491–506. DOI: 10.15789/1563-0625-EOS-2472 (in Russian).
11. Sellaro T.L., Filkins R., Hoffman C., Fine J.L., Ho J., Parwani A.V., Pantanowitz L., Montalto M. Relationship between magnification and resolution in digital pathology systems. *J. Pathol. Inform.* 2013; 4: 21. DOI: 10.4103/2153-3539.116866.
12. Liu X., Wang X., Ding J., Gao Y., Zhao Y., Zhao R., Sun Q., Zhang S. FOXP3 and CD25 double staining antibody cocktails identify regulatory T cells in different types of tumor tissues using tissue microarrays. *Ann Diagn Pathol.* 2019; 38: 67–70. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.11.005.
13. Martin-Moreno P.L., Tripathi S., Chandraker A. Regulatory T Cells and Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13 (11): 1760–1764. doi.org/10.2215/CJN.01750218.
14. Zobouri M., Mehdipour F., Razmkhab M., Faghib Z., Ghaderi A. CD4+CD25-FoxP3+ T cells: a distinct subset or a heterogeneous population? *Int. Rev. Immunol.* 2021; 40 (4): 307–316. DOI: 10.1080/08830185.2020.1797005
15. Willard-Mack C.L. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. *Toxicologic Pathology* 2006; 34 (5): 409–424. DOI: 10.1080/01926230600867727
16. Ochando J.C., Yopp A.C., Yang Y., Garin A., Li Y., Boros P., Llodra J., Ding Y.,

Lira S.A., Krieger N.R., Bromberg J.S. Lymph node occupancy is required for the peripheral development of alloantigen-specific Foxp3⁺ regulatory T cells. *J Immunol.* 2005; 174 (11): 6993–7005. DOI: 10.4049/jimmunol.174.11.6993.

17. Bochkova M.C., Timganova V.P., Uzhviyuk S.V., Gutina E.V., Raev M.B., Lyubimov A.V., Zamorina S.A. Vliyanie korotkih peptidov TBG na markery vospaleniya pri allogenoj transplantacii kletok kostnogo mozga u krysov Vistar. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* 2023; 175 (5): 591–596. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-591-596 (in Russian).

18. Jones K., Bryant S., Luo J., Kiesler P., Koontz S., Warren J., Malech H., Kang E., Dveksler G. Recombinant Pregnancy-Specific

Glycoprotein 1 Has a Protective Role in a Murine Model of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (2): 193–203. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.022.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке правительства Пермского края в рамках научного проекта № С-26/509.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 25.10.2023

Одобрена: 27.10.2023

Принята к публикации: 01.11.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние пептидов трофобластического β 1-гликопротеина на уровень периферических и локальных Т-регуляторных лимфоцитов у крыс Wistar при аллогенной трансплантации клеток костного мозга / С.А. Заморина, М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, В.В. Власова, А.В. Любимов, Н.П. Логинова, Ю.А. Чарушина, Н.В. Чемурзиева, М.Б. Раев// Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 135–147. DOI: 10.17816/pmj406135-147

Please cite this article in English as: Zamorina S.A., Bochkova M.S., Timganova V.P., Vlasova V.V., Lyubimov A.V., Loginova N.P., Charushina Yu.A., Chemurzieva N.V., Rayev M.B. Effect of peptides of trophoblastic β 1-glycoprotein on peripheral and local T-regulatory lymphocytes level in Wistar rats with allogeneous bone marrow cell transplantation. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 135-147. DOI: 10.17816/pmj406135-147

Научная статья

УДК 616-092.4

DOI: 10.17816/pmj406148-157

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ И КОЖИ

**В.Ю. Мишланов^{1*}, В.А. Черешнев², Г.П. Вдовина¹, А.А. Бурлуцкая¹, А.Л. Зувев^{3,4},
Е.П. Кошурникова¹, В.В. Емелькина¹, В.А. Самарцев¹, В.А. Гаврилов¹**

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

²Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения

Российской академии наук, г. Пермь,

³Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

⁴Институт механики сплошных сред ПФИЦ Уральского отделения

Российской академии наук, г. Пермь, Российская Федерация

EXPERIMENTAL STUDIES OF EFFECTIVENESS OF A NEW MINERAL COMPLEX FOR REGENERATION OF EPITHELIAL TISSUES AND SKIN

**V.Yu. Mishlanov^{1*}, V.A. Cheresbnev², G.P. Vdovina¹, A.A. Burlutskaya¹, A.L. Zuev^{3,4},
E.P. Kosburnikova¹, V.V. Emelkina¹, V.A. Samartsev¹, V.A. Gavrilov¹**

© Мишланов В.Ю., Черешнев В.А., Вдовина Г.П., Бурлуцкая А.А., Зувев А.Л., Кошурникова Е.П., Емелькина В.В., Самарцев В.А., Гаврилов В.А., 2023

тел. +7 950 467 76 96

e-mail: permmed@hotmail.com

[Мишланов В.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1; Черешнев В.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник; Вдовина Г.П. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии; Бурлуцкая А.А. – научный сотрудник отдела доклинических исследований ЦНИЛ; Зувев А.Л. – доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры прикладной физики, старший научный сотрудник; Кошурникова Е.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1; Емелькина В.В. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1; Самарцев В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии; Гаврилов В.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии].

© Mishlanov V.Yu., Cheresbnev V.A., Vdovina G.P., Burlutskaya A.A., Zuev A.L., Kosburnikova E.P., Emelkina V.V., Samartsev V.A., Gavrilov V.A., 2023

tel. +7 950 467 76 96

e-mail: permmed@hotmail.com

[Mishlanov V.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Correspondent Member of RAS, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №1; Cheresbnev V.A. – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Chief Researcher; Vdovina G.P. – PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacology; Burlutskaya A.A. – researcher, Department of Pre-clinical Studies, Central Research Laboratory; Zuev A.L. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Applied Physics, Senior Researcher; Kosburnikova E.P. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases №1; Emelkina V.V. – Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases №1; Samartsev V.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery; Gavrilov V.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery].

¹E.A. Vagner Perm Medical University,

²Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Perm,

³Perm National Research Polytechnic University,

⁴Institute of Continuous Media Mechanics of Perm Federal Research Center of Ural Branch of RAS, Perm, Russian Federation

Цель. В рамках доклинической апробации проведено экспериментальное исследование регенераторной активности минерального комплекса, содержащего ионы церия, марганца, цинка и серебра.

Материалы и методы. Исследование осуществлялось на моделях плоскостной кожной раны и острого бронхита у крыс.

Результаты. Данные гистологического исследования тканей показали преимущество минерального комплекса над применением физиологического раствора хлорида натрия в контрольных группах животных. Установлена противовоспалительная и регенераторная активность минерального комплекса в модели острого бронхита и регенераторная активность в модели плоскостной кожной раны.

Выводы. Эффективность минерального комплекса зависела от концентрации ионов церия и проявлялась в дозе 0,003 мкг/кг массы животного.

Ключевые слова. Церий, регенерация, экспериментальное исследование, пульмонология, хирургия.

Objective. To study the regenerative activity of a mineral complex containing ions of cerium, manganese, zinc and silver in model experiments of the planar skin wounds and acute bronchitis in laboratory animals for the development of new techniques of surgical and pulmonological diseases treatment.

Materials and methods. An experimental study of the regenerative activity of a mineral complex containing ions of cerium, manganese, zinc and silver was carried out on models of the planar skin wounds and acute bronchitis in rats.

Results. The results of histological examination of tissues showed the advantage of the mineral complex over the control groups of animals. The anti-inflammatory and regenerative activity of the mineral complex was established in a model of acute bronchitis and regenerative activity in a model of a planar skin wound.

Conclusions. The effectiveness of the mineral complex depended on the concentration of cerium ions and was manifested at a dose of 0.003 µg/kg of animal weight.

Keywords. Cerium, regeneration, experimental study, pulmonology, surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение эпителия слизистой дыхательных путей и альвеолярного аппарата является критической составной частью многих респираторных заболеваний, включая вирусные повреждения. Механизмы повреждения эпителиальных клеток разнообразны, например, воспалительное повреждение в случае нейтрофильного повреждения, действие белковых агрессивных факторов эозинофилов при аллергических заболеваниях, прямое вирусное повреждение и другие [1]. Применяемые сегодня средства сохранения и восстановления эпителиоцитов представлены противовоспалительными агентами (ингаляционные и системные глюкокортикоиды) [2],

позитивное действие других препаратов, включая антиоксиданты, не подтверждается методами доказательной медицины.

Недавно опубликованы результаты экспериментов на культуре эпителиальных клеток бронхов о регенераторной активности соединений редкоземельного металла церия (группа лантаноидов) и возможности его повреждения в результате действия наночастиц [3]. Аналогично известно, что церий обладает протективным эффектом в отношении эпителия желудочно-кишечного тракта [4], восстанавливает регенерацию фибробластов кожи [5; 6]. Эти данные побуждали проведение исследований, направленных на создание ингаляционной формы препарата, стимулирующего регенерацию

респираторного эпителия у больных коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями.

Цель исследования – изучение регенераторной активности минерального комплекса, содержащего ионы церия, марганца, цинка и серебра, в модельных экспериментах плоскостной кожной раны и острого бронхита у лабораторных животных с целью разработки новых способов лечения хирургических и пульмонологических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур университета, которые соответствуют правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 1986). Исследование зарегистрировано в Министерстве здравоохранения Российской Федерации № 123062200020-2, выполнялось на базе вивария ЦНИЛ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Исследуемый минеральный комплекс содержал раствор ионов церия (0,35–0,50 мкг/л), марганца (10–20 мкг/л), цинка (5–7 мкг/л) и серебра (0,15–0,20 мкг/л) в 0,9 % растворе NaCl. Раствор стерильный, предназначен для ингаляций. Для исследования в модели плоскостной кожной раны применяли стерильный минеральный комплекс, содержащий раствор ионов церия (0,5–1,0 мкг/л), марганца (10–20 мкг/л), цинка (5–7 мкг/л) и серебра (0,15–0,20 мкг/л) в дистиллированной воде.

Модель плоскостной кожной раны [7]: в области лопаток примерно в 1 см от основания черепа полностью выстригали шерсть, маркером отмечали площадь в 1 см² и острыми хирургическими ножницами вырезали кожный лоскут с сохранением подкожной жировой клетчатки и подлежащих мышеч-

ных слоёв. Сразу после нанесения раны во всех группах животных обрабатывали 0,05 % раствором хлоргексидина для уменьшения риска бактериальной контаминации раны.

В качестве биологической тест-системы в эксперименте были использованы белые крысы, самцы и самки. В рамках сравнительного исследования сформировано три группы животных по шесть особей в каждой (3 самца и 3 самки, всего 18 животных).

1. Опытная, белые крысы (3 самца и 3 самки), получавшие аппликации марлевой повязки, смоченной раствором испытуемого минерального комплекса (1 мл препарата на одну повязку), фиксированной лейкопластырем на 20 мин, один раз в день на протяжении 5 дней, включая день формирования модели плоскостной кожной раны.

2. Контрольная 1, белые крысы (3 самца и 3 самки), получавшие аппликации марлевой повязки, смоченной 0,9 % раствором хлорида натрия (1 мл препарата на одну повязку), фиксированной лейкопластырем на 20 мин, один раз в день на протяжении 5 дней, включая день формирования модели плоскостной кожной раны.

3. Контрольная 2, белые крысы (3 самца и 3 самки), не получавшие лечение после формирования модели плоскостной кожной раны.

Продолжительность исследования составила шесть дней. В первый день всем животным формировали модель плоскостной кожной раны, обрабатывали раствором хлоргексидина, затем животным опытной и 1-й контрольной группы выполняли аппликации (испытуемый минеральный комплекс в опытной группе и 0,9 % раствор хлорида натрия – в контрольной) ежедневно длительно – 20 мин. Измерение размеров раны, оценку состояния животных, включая оценку суточного потребления животными корма и воды, подробный ежедневный осмотр животных, в том числе осмотр в клетке, осмотр на руках, на открытой площадке выполняли ежедневно, согласно регламенту стандартных операционных процедур. Эвтаназия всех жи-

вотных осуществлялась на 6-й день эксперимента путем их помещения в камеру, содержащую пары этилового эфира для наркоза. Кожные лоскуты с подкожной клетчаткой исследовались гистологически с окраской препаратов гематоксилином и эозином.

Модель острого бронхита: в качестве биологической тест-системы в эксперименте были использованы белые инбредные крысы, самцы и самки. В рамках сравнительного исследования путем рандомизации сформировано четыре группы животных по шесть особей в каждой (3 самца и 3 самки, всего 24 животных).

1. Опытная группа 1: получала ингаляции 1 % раствора формалина с целью формирования модели острого бронхита, затем ингаляции испытуемого минерального комплекса (доза церия 0,00025 мкг/кг) в течение 7 дней один раз в сутки, начиная со второго дня эксперимента (эвтаназия на 9-й день эксперимента).

2. Опытная группа 2: получала ингаляции 1 % раствора формалина с целью формирования модели острого бронхита, затем ингаляции испытуемого минерального комплекса (доза церия 0,003 мкг/кг) в течение 5 дней один раз в сутки (эвтаназия на 6-й день эксперимента).

3. Контрольная группа получала ингаляции физиологического раствора хлорида натрия в течение 7 дней, эвтаназия выполнена на 9-й день эксперимента.

4. Группа «чистого контроля» получала ингаляции 1 % раствора формалина с целью формирования модели острого бронхита, затем находилась под наблюдением до момента эвтаназии. Эвтаназия выполнена на 9-й день эксперимента.

Формирование модели острого бронхита выполняли по методике, описанной А.Е. Кательниковой и соавт. [8], путем однократной ингаляции 2 мл 1 % раствора формалина на одно животное в течение 15 мин.

Клиническое наблюдение за животными осуществляли с целью оценки общего состояния в клетке, поведения на руках согласно плану-графику эксперимента. Взвешивание и эвтаназию животных проводили

натощак. При этом доступ к воде не ограничивали.

Контрольные наблюдения до начала исследования и в процессе эксперимента включали: взвешивание животных, оценку суточного потребления животными корма и воды, подробный ежедневный осмотр животных, в том числе осмотр в клетке, осмотр на руках, на открытой площадке. После исследования животные были подвергнуты плановой эвтаназии путем их помещения в камеру, содержащую пары этилового эфира для наркоза. Для оценки эффективности препарата проводили макроскопический осмотр состояния лёгких и грудной полости с последующим извлечением лёгких и забором их на гистологическое исследование. Для дополнительной оценки состояния лёгких рассчитывали массовые коэффициенты по формуле [9]:

$$\frac{\text{МК} = \text{масса органа (г)} \cdot 100 \cdot 10}{\text{масса тела (г)}}.$$

Статистическая обработка данных: для всех количественных данных было вычислено групповое среднее арифметическое (M) и доверительный интервал с вероятностью 95 % (m). Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica ver. 6.0. Достоверность отличий между группами данных оценивалась попарным сравнением средних с применением t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [10; 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Модель плоскостной кожной раны.

Оценка динамики заживления раны и площади раневой поверхности представлена в таблице и на рис. 1. Согласно полученным данным и на основании оценки клинической картины (локального статуса) выявлено, что, местное применение испытуемого минерального комплекса сопровождалось заметным

Динамика изменения площади раневой поверхности в мм, $M \pm m$

Параметр	2-е сутки	3-е сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки
Минеральный комплекс	149,6 ± 21,13	110,6 ± 12,08	99,4 ± 4,41*	84,6 ± 13,7*	76,0 ± 13,76
Контроль (группа 1)	148,2 ± 20,91	116,2 ± 14,89	114,1 ± 14,85	102,6 ± 11,55	85,9 ± 11,37
Контроль (группа 2)	133,4 ± 17,46	118,4 ± 14,92	117,4 ± 15,72	105,0 ± 10,86	87,6 ± 9,41

Примечание: * – $p < 0,05$.

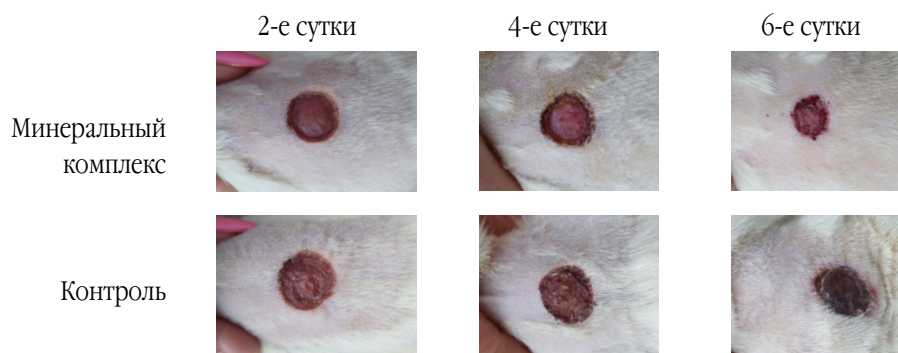


Рис. 1. Динамика кожной раны в опытной и контрольной группе, не получавшей лечение

ускорением заживления плоской кожной раны по сравнению с показателями контрольной группы. В течение всего периода наблюдений раны у животных опытной группы оставались чистыми, без признаков присоединения бактериальной инфекции, гноя, кровотечений, отслоений струпа и плазмореи. В группе контроля 2 (без аппликаций 0,9 % раствора хлорида натрия) у одного животного наблюдалось образование струпа, его отслоение к 6-м дню наблюдения и плазморея, еще у 2 отмечено длительное формирование кровянистых корочек, плазмореи.

Результаты гистологического исследования. Применение испытуемого минерального комплекса на раневую поверхность вызывает развитие грануляционной ткани, которая гистологически отличается от контроля следующими показателями:

1. Размеры струпа на поверхности увеличены, увеличено по сравнению с контролем количество жидкости и ее инфильтрация лейкоцитами.

2. Размеры грануляционной ткани меньше, слои определяются менее четко.

3. Лейкоцитарная инфильтрация грануляционной ткани, по сравнению с контрольными данными, снижена.

4. В нижней части грануляционной ткани определяется более зрелая соединительная ткань.

5. В стенке кровеносных сосудов в сосудистом слое грануляционной ткани и ниже наблюдается формирование оболочек, эндотелий сосудов активный.

6. Отмечается наличие в клеточном и нижежащем слое грануляционной ткани зрелых клеток соединительной ткани, имеющих фенотип миофибробластов, характеризующихся более активной продукцией межклеточного вещества и способностью к сокращению размеров регенерата, и фиброцитов.

7. Более активной является регенерация эпителия в области краев раны: в контроле либо еще нет эпителизации, либо она наблюдается с одной стороны раны, при действии минерального комплекса у 4 животных реге-

нерация наблюдается с обеих сторон раны на срезе, у одного – с одной стороны. В одном из 3 образцов эпителизация почти полностью закрывает поверхность регенерата.

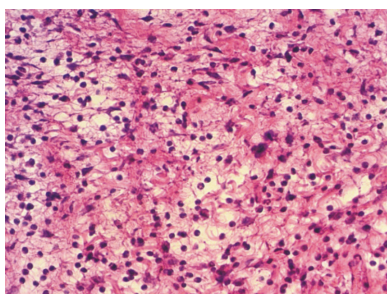
Более активным является процесс новообразования мышечных волокон: в контрольной группе наблюдается образование только многоядерных симпластов, при действии испытуемого минерального комплекса видны уже новообразованные волокна в центре регенерата.

Результаты сравнительного исследования иллюстрированы рис. 2.

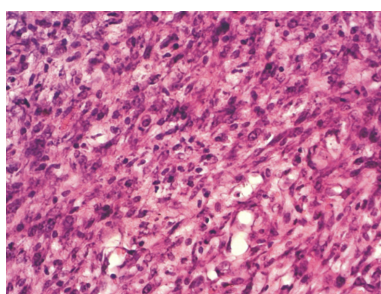
Модель острого бронхита. Результаты проведенного исследования не выявили изменений или различий между опытными и контрольными группами в суточном потреблении животными корма и воды, результатах подробного ежедневного осмотра животных, в том числе путем осмотра в клетке, на руках, на открытой площадке. При вскрытии крыс в конце эксперимента видимых морфологических изменений внутренних органов при макроскопическом анализе ни в одной из экспериментальных групп не установлено. Внешний вид всех органов, их взаиморасположение, характеристики срезов и внутренних поверхностей (для полых органов) в группах экспериментальных животных не отличались от контрольной группы животных.

Результаты гистологического исследования. В группе «чистого контроля» (группа 4), получавшей ингаляции только 1 % раствора формалина, гистологическое исследование органов дыхания установило признаки токсического действия формалина с развитием бронхита в виде нарушения кровообращения, выраженного поражения эпителия и гиперплазии лимфоидной ткани в стенке бронхов.

Наблюдается увеличение количества бокаловидных клеток в составе эпителия и усиление слизиобразования за счет повышения их функциональной активности. В просвете бронхов определяется слизь с десквамированным эпителием. В слизистой оболочке бронхов среднего калибра отмечается расширение и полнокровие кровеносных сосудов. В этих бронхах встречаются участки десквамации групп эпителиальных клеток и целого эпителиального пласта. В просвете располагаются крупные конгломераты, состоящие из десквамированного эпителия и слизи, создающие картину обструкции бронха. В терминальных бронхиолах наблюдается увеличение высоты эпителиальных клеток и усиление их секреции. В стенке бронхов среднего и мелкого калибра определяется массивная диффузная лимфоидная инфильтрация, лимфоциты часто формируют крупные



а



б

Рис. 2. Сравнительные данные гистологической картины в опытной и контрольной группах: а – контрольные данные. Грануляционная ткань. Лейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$; б – испытуемый минеральный комплекс. Грануляционная ткань. Клеточный слой с фибробластами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

фолликулы. Лимфоциты располагаются в слизистой и подслизистой оболочках, инфильтрируют эпителий. Мышечная пластинка бронхов неравномерно утолщена. Плевра имеет обычное строение.

В группе крыс, получавшей ингаляции испытуемого минерального комплекса (группа 2), с увеличением дозы препарата по отношению к «расчетной терапевтической» в 12 раз выявлены гистологические признаки уменьшения токсического действия формалина в виде снижения интенсивности лимфоидной инфильтрации оболочек бронхов и периваскулярной соединительной ткани, отсутствия процессов десквамации эпителиальных пластов в слизистой оболочке и восстановления эпителия в большей части бронхов. Сохраняются признаки повышенной активности бокаловидных клеток, но она снижена по сравнению с действием формалина. Сосуды легких неравномерно расширены и полнокровны. Вокруг сосудов имеется очаговая инфильтрация лимфоцитами, уменьшенная по сравнению с изменениями под действием формалина в группе «чистого контроля».

Участки частичного спадения альвеол чередуются с участками их расширения. Просвет альвеол свободен. Межальвеолярные перегородки обычного строения. В стенке некоторых альвеол определяется пролиферация альвеолоцитов 2-го типа. В просвете единичных альвеол определяются макрофаги.

Просвет большей части бронхов не расширен. Стенка бронхов среднего калибра характеризуется снижением интенсивности лимфоидной инфильтрации от слабой до умеренной, нет массивной инфильтрации, как при действии формалина. Лимфоидная инфильтрация в этих бронхах, в отличие от действия формалина, наблюдается в подслизистой, в то же время слизистая оболочка свободна от лимфоцитов, мышечная пластинка неравномерно утолщена. В слизистой оболочке бронхов мелкого калибра и терминальных бронхиолах лимфоциты либо отсут-

ствуют, либо формируют небольшие очаговые скопления. У части животных лимфоидная инфильтрация отсутствует как вокруг сосудов, так и в стенке бронхов. Эпителий бронхов характеризуется признаками восстановления. В просвете единичных бронхов сохраняется небольшое количество слизи с десквамированным эпителием, конгломераты крупного размера отсутствуют. В части бронхов сохраняется повышенное слизеобразование. Отсутствуют признаки десквамации пластов эпителия. В терминальных бронхиолах сохраняются признаки увеличения функциональной активности эпителия. Плевра имеет обычное строение.

В гистологических препаратах легких животных группы 1, получавших испытуемый минеральный комплекс в низкой дозе, сохраняется венозное полнокровие. Наблюдается периваскулярный отек и диффузная инфильтрация лимфоцитами с примесью эозинофилов.

В легочной паренхиме наряду с обычными определяются участки эмфизематозного расширения просвета альвеол и дистелектазы. Межальвеолярные перегородки не утолщены. В 2 из 3 препаратах наблюдается стаз крови в сосудах микроциркуляторного русла, в утолщенных межальвеолярных перегородках содержатся ярко окрашенные эритроциты, а в просвете альвеол находится отечная жидкость.

В стенке бронхов наблюдается выраженная пролиферация эпителия с образованием сосочков. Увеличивается количество слизистых клеток. В просвете имеется десквамированный эпителий и слизь. Стенка бронхов утолщена в результате отека и диффузно инфильтрирована лимфоцитами со значительной примесью эозинофилов. Наблюдается частичная отслойка слизистой оболочки части бронхов. Мышечная пластинка неравномерно утолщена. Часть терминальных бронхиол имеет строение, соответствующее контрольным данным. В стенке бронхов располагаются крупные лимфоидные фолликулы. В единичном препарате в просвете среднего бронха содержится значительное

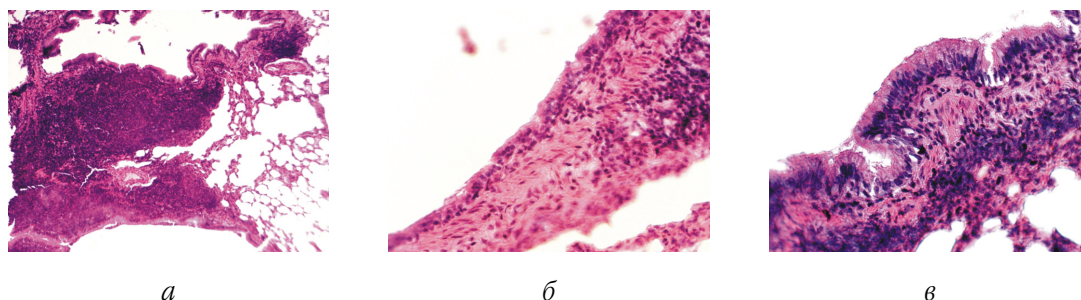


Рис. 3. Сравнительные результаты гистологического исследования в группе, получавшей испытуемый минеральный комплекс, и контрольных наблюдениях: а – структура стенки среднего калибра бронха после ингаляции 1% раствора формалина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$; б – структура стенки среднего калибра бронха после ингаляции препарата церия в дозе 0,003 мкг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$; в – структура стенки среднего калибра бронха после ингаляции 0,9% раствора NaCl. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

количество лейкоцитов, а стенка этого бронха плотно инфильтрирована лимфоцитами. В легочной ткани другого животного выявляются гемосидерофаги вокруг кровеносных сосудов. Плевра имеет обычное строение.

Результаты исследований в модели острого бронхита иллюстрирует рис. 3.

Результаты гистологического исследования подтвердили противовоспалительную и регенераторную эффективность испытуемого минерального комплекса в модели плоскостной кожной раны и модели острого бронхита в дозе 0,003 мкг/кг. Применение нового минерального препарата сопровождалось ускорением заживления кожной раны за счет пролиферации фибробластов и признаками нормализации слизистой оболочки дыхательных путей, восстановлением структуры реснитчатого эпителия, значительным ограничением воспалительной инфильтрации клеточными элементами, повреждений базальной мембраны. Вместе с тем отмечены минимальные пределы эффективной дозы концентрации ионов церия, необходимые для достижения результата. Применение минерального комплекса, содержащего ионы церия в концентрации 0,00025 мкг/кг массы животного, не подтвердило существенных различий с контрольными данными.

Ранее положительные результаты заживления кожных ран описаны под влиянием

препарата фламмацериума, содержащего 1 % раствор сульфодиазина серебра и нитрат церия (производство Sinclair Pharma; Solvay Pharmaceuticals, Menarini A). Препарат зарегистрирован в 45 странах и активно используется в практике лечения раневых повреждений [12]. Между тем в отношении применения наночастиц церия ведется активная дискуссия. Предполагается, что наночастицы захватываются альвеоцитами 2-го типа и могут индуцировать воспаление с последующим формированием фиброза легочной ткани [13–15]. Однако в нашем исследовании использовался ионный препарат, что позволило избежать реакции альвеоцитов и повреждения клеточных структур легких.

Выводы

Таким образом, экспериментальные данные подтверждают регенераторную активность ионизированного церия (III), в комбинации с ионами марганца, цинка и серебра.

Библиографический список

1. Gao W., Li L., Wang Y., Zhang S., Adcock I.M., Barnes P.J., Huang M. and Yao X. Bronchial epithelial cells in COPD. *Respirology* 2015; 20: 722–729. DOI: 10.1111/resp.12542.

2. Janabi I.A., Rehman A., Baloch N.U.-A. Corticosteroids and Their Use in Respiratory Disorders. InTech 2018. DOI: 10.5772/intechopen.72147.

3. Tsai Sh.-M., Duran-Robles E., Goshia T., Mesina M., Garcia C., Young J., Sibal A., Chiu M.-H., Chin W.-Ch. CeO₂ nanoparticles attenuate airway mucus secretion induced by TiO₂ nanoparticles. *Science of The Total Environment* 2018; 631–632: 262–269.

4. Colon J., Hsieh N., Ferguson A., Kupelian P., Seal S., Jenkins D.W., Baker C.H. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2. *Nanomedicine*. 2010; 6 (5): 698–705. DOI: 10.1016/j.nano.2010.01.010. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20172051.

5. Ramenzoni L.L., Weber F.E., Attin T., Schmidlin P.R. Cerium Chloride Application Promotes Wound Healing and Cell Proliferation in Human Foreskin Fibroblasts. *Materials* 2017; 10: 573. DOI: 10.3390/ma10060573.

6. Васин В.И. Механизмы и оценка эффективности заживления острых кожных ран при использовании наружных и инвазивных лекарственных средств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2021.

7. Бузлама А.В. и др. Доклинические исследования лекарственных средств: учебное пособие Под ред. А.А. Свищунова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2017; 384.

8. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Воробьева В.В., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н. Изучение специфической фармакологической активности комплекса гликозилированных полипептидов, выделенного из морских ежей вида *Strongylocentrotus droebachiensis* на модели острого бронхита, индуцированного формалином у крыс. *Биофармацевтический журнал* 2016; 8; 6: 56–63.

9. Проблемы нормы в токсикологии. Под ред. проф. И.М. Трахтенберга. М.: Медицина 1991; 203.

10. Броздова Т.В. Основы статистического анализа и обработка данных с приме-

нением Microsoft Excel: учебное пособие. Минск: ГИУСТ БГУ 2011; 40.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Ю.А. Данилова. М.: Практика 1998; 459.

12. Garner J.P., Heppell P.S. The use of Flammacerium in British Burns Units. *Burns*. 2005; 31; 3: 379–82. DOI: 10.1016/j.burns.2004.12.001.

13. Schwotzer D., Niehof M., Schaudien D. et al. Cerium oxide and barium sulfate nanoparticle inhalation affects gene expression in alveolar epithelial cells type II. *J Nanobiotechnol* 2018; 16: 16. DOI: 10.1186/s12951-018-0343-4.

14. Ma Y., Li P., Zhao L., Liu J., Yu J., Huang Y., Zhu Y., Li Z., Zhao R., Hua S., Zhu Y., Zhang Z. Size-Dependent Cytotoxicity and Reactive Oxygen Species of Cerium Oxide Nanoparticles in Human Retinal Pigment Epithelia Cells. *Int J Nanomedicine* 2021; 16: 5333–5341. DOI: 10.2147/IJN.S305676.

15. Al Rasbaideh T., Metwali N., Perry S.S., Adamcakova-Dodd A., Thorne P.S. Cerium Oxide Enhances the Toxicity of Zinc Oxide Nanoparticles in Human Lung Epithelial Cell Cultures. *Toxics*. 2022; 10 (9): 522. DOI: 10.3390/toxics10090522.

REFERENCES

1. Gao W., Li L., Wang Y., Zhang S., Adcock I.M., Barnes P.J., Huang M. and Yao X. Bronchial epithelial cells in COPD. *Respirology* 2015; 20: 722–729. DOI: 10.1111/resp.12542.

2. Janabi I.A., Rehman A., Baloch N.U.-A. Corticosteroids and Their Use in Respiratory Disorders. InTech 2018. DOI: 10.5772/intechopen.72147.

3. Tsai Sh.-M., Duran-Robles E., Goshia T., Mesina M., Garcia C., Young J., Sibal A., Chiu M.-H., Chin W.-Ch. CeO₂ nanoparticles attenuate airway mucus secretion induced by TiO₂ nanoparticles. *Science of The Total Environment* 2018; 631–632: 262–269.

4. Colon J., Hsieh N., Ferguson A., Kupelian P., Seal S., Jenkins D.W., Baker C.H. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epi-

thelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2. *Nanomedicine*. 2010; 6 (5): 698–705. DOI: 10.1016/j.nano.2010.01.010. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20172051.

5. Ramenzoni L.L., Weber F.E., Attin T., Schmidlin P.R. Cerium Chloride Application Promotes Wound Healing and Cell Proliferation in Human Foreskin Fibroblasts. *Materials* 2017; 10: 573. DOI: 10.3390/ma10060573.

6. Vasin V.I. Mechanisms and evaluation of the effectiveness of healing of acute skin wounds using external and invasive drugs. Author's abstract. dis. ... cand. med. sc. Moscow 2021.

7. Buzlama A.V. and others. Preclinical studies of drugs: textbook by Ed. A.A. Svis-tunova. Moscow: GEOTAR-Media 2017; 384 (in Russian).

8. Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G., Vorobyova V.V., Poz-baritskaya O.N., Shikov A.N. Study of the specific pharmacological activity of a complex of glycosylated polypeptides isolated from sea urchins of the species *Strongylocentrotus droebachiensis* in a model of acute bronchitis induced by formaldehyde in rats. *Biopharmaceutical Journal* 2016; 8; 6: 56–63 (in Russian).

9. Problems of the norm in toxicology. Ed. prof. THEM. Trachtenberg. Moscow: Medicine 1991; 203 (in Russian).

10. Brozdova T.V. Fundamentals of statistical analysis and data processing using Microsoft Excel, tutorial. Minsk: GIUST BSU 2011; 40 (in Russian).

11. Glanz S. Medical and biological statistics. Translation from English Yu.A. Danilova. Moscow: Praktika 1998; 459 (in Russian).

12. Garner J.P., Heppell P.S. The use of Flammacerium in British Burns Units. *Burns*. 2005; 31; 3: 379–82. DOI: 10.1016/j.burns.2004.12.001.

13. Schwotzer D., Niehof M., Schaudien D. et al. Cerium oxide and barium sulfate nanoparticle inhalation affects gene expression in alveolar epithelial cells type II. *J Nanobiotechnol* 2018; 16: 16. DOI: 10.1186/s12951-018-0343-4.

14. Ma Y., Li P., Zhao L., Liu J., Yu J., Huang Y., Zhu Y., Li Z., Zhao R., Hua S., Zhu Y., Zhang Z. Size-Dependent Cytotoxicity and Reactive Oxygen Species of Cerium Oxide Nanoparticles in Human Retinal Pigment Epithelia Cells. *Int J Nanomedicine* 2021; 16: 5333–5341. DOI: 10.2147/IJN.S305676.

15. Al Rasbaideh T., Metwali N., Perry S.S., Adamcakova-Dodd A., Thorne P.S. Cerium Oxide Enhances the Toxicity of Zinc Oxide Nanoparticles in Human Lung Epithelial Cell Cultures. *Toxics*. 2022; 10 (9): 522. DOI: 10.3390/toxics10090522.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ_p_НОЦ_Пермский край № 20-415-596008.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 01.11.2023

Одобрена: 10.11.2023

Принята к публикации: 13.11.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Экспериментальные исследования эффективности нового минерального комплекса для регенерации эпителиальных тканей и кожи / В.Ю. Мишланов, В.А. Черешнев, Г.П. Вдовина, А.А. Бурлуцкая, А.Л. Зуев, Е.П. Кошурникова, В.В. Емелькина, В.А. Самарцев, В.А. Гаврилов// Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 148–157. DOI: 10.17816/pmj406148-157

Please cite this article in English as: Mishlanov V.Yu., Chereshev V.A., Vdovina G.P., Burlutskaya A.A., Zuev A.L., Koshurnikova E.P., Emelkina V.V., Samartsev V.A., Gavrilov V.A. Experimental studies of effectiveness of a new mineral complex for regeneration of epithelial tissues and skin. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 148-157. DOI: 10.17816/pmj406148-157

ЮБИЛЕИ

Персоналии

УДК 614.3/4: 92

DOI: 10.17816/pmj406158-161

К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА АННЫ ТИМОФЕЕВНЫ ФАЙДЫШ

***И.В. Фельдблюм, Е.В. Гореликова*, В.И. Сергевнин, Н.В. Исаева,
М.Ю. Девятков, М.Г. Меньшикова, С.Д. Новгородова, И.А. Окунева***

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

PROFESSOR ANNA TIMOFEEVNA FAIDYSH: 110th ANNIVERSARY OF HER BIRTH

***I.V. Feldblum, E.V. Gorelikova*, V.I. Sergevnin, N.V. Isaeva,
M.Yu. Devyatkov, M.G. Menshikova, S.D. Novgorodova, I.A. Okuneva***

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

© Фельдблюм И.В., Гореликова Е.В., Сергевнин В.И., Исаева Н.В., Девятков М.Ю., Меньшикова М.Г., Новгородова С.Д., Окунева И.А., 2023

тел. +7 919 453 29 77

e-mail: epidgor@mail.ru

[Фельдблюм И.В. – заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены, доктор медицинских наук, профессор; Гореликова Е.В. (*контактное лицо) – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Сергевнин В.И. – профессор кафедры эпидемиологии и гигиены, доктор медицинских наук; Исаева Н.В. – профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, доктор медицинских наук; Девятков М.Ю. – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Меньшикова М.Г. – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Новгородова С.Д. – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Окунева И.А. – ассистент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук].

© Feldblum I.V., Gorelikova E.V., Sergevnin V.I., Isaeva N.V., Devyatkov M.Yu., Menshikova M.G., Novgorodova S.D., Okuneva I.A., 2023

tel. +7 919 453 29 77

e-mail: epidgor@mail.ru

[Feldblum I.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene; Gorelikova E.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Sergevnin V.I. – MD, PhD, Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Isaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Department of Healthcare Organization and Public Health; Devyatkov M.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Menshikova M.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Novgorodova S.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Okuneva I.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Epidemiology and Hygiene].

Статья посвящена 110-летию со дня рождения Анны Тимофеевны Файдыш – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эпидемиологии Пермского медицинского института (1960–1973 гг.), почетного члена Мемориального комплекса, посвященного Сталинградской битве.

Анна Тимофеевна с отличием окончила первый Харьковский медицинский институт, была рекомендована в аспирантуру на кафедру микробиологии. В июне 1941 г. началась Великая Отечественная война. За участие в боевых действиях была награждена двумя орденами и шестью медалями. С 1960 по 1973 г. Анна Тимофеевна работала заведующей кафедрой эпидемиологии. В 1965 г. защитила докторскую диссертацию и стала профессором. А.Т. Файдыш внедрила в учебный процесс курс военной эпидемиологии, она автор более 100 научных работ. Под ее руководством были выполнены и защищены четыре кандидатские диссертации.

Ключевые слова. Пермский медицинский институт, военная эпидемиология, наука.

The article is devoted to the 110th anniversary of the birth of Anna Timofeevna Faidysh – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Perm Medical Institute (1960–1973), honorary member of the Memorial Complex dedicated to the Battle of Stalingrad. Anna Timofeevna graduated with honors from the First Kharkov Medical Institute and took postgraduate studies at the Department of Microbiology. In June 1941, the Great Patriotic War began. For her participation in the military actions, she was awarded two orders and six medals. From 1960 to 1973, Anna Timofeevna worked as the Head of the Department of Epidemiology at Perm Medical institute. In 1965, she defended her doctoral dissertation and became a professor. A.T. Faidysh introduced a course of military epidemiology into the educational process. She is the author of more than 100 scientific papers. Under her leadership, four PhD theses were defended.

Keywords. Perm Medical Institute, military epidemiology, science.



Рис. Анна Тимофеевна Файдыш

21 августа 2023 г. исполнилось 110 лет со дня рождения Анны Тимофеевны Файдыш – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эпидемиологии Пермского медицинского института (1960–1973 гг.), по-

четного члена Мемориального комплекса, посвященного Сталинградской битве (рисунок).

Анна Тимофеевна Файдыш родилась 21 августа 1913 г. на Украине в г. Кременчуге Полтавской области в семье служащего. В 7 лет пошла в начальную четырехлетнюю школу, с 1929 по 1932 г. училась в Кременчугском медицинском техникуме. В 19 лет поступила в Первый Харьковский медицинский институт на вечернее отделение. После его окончания с отличием была рекомендована в аспирантуру на кафедру микробиологии.

В июне 1941 г. началась Великая Отечественная война, и молодую аспирантку призвали в армию. Военный путь молодого специалиста А.Т. Файдыш начала в г. Харькове в должности гигиениста-пищевода в звании старшего лейтенанта. После наступления германских войск на г. Харьков наши войска вынуждены были отойти. И далее военный путь Анны Тимофеевны проходил через Юго-Западный, Сталинградский, Северо-Западный, Западный, Третий Белорусский, Первый Дальневосточный фронта

в должности младшего врача. В 1942 г. после контузии Анна Тимофеевна была переведена бактериологом в Подвижную лабораторию санитарно-эпидемиологического отряда (СЭО) фронта, а в 1943 г. сначала была назначена начальником подвижной лаборатории СЭО фронта, позднее – начальником противоэпидемического отделения (ПЭО). Находясь на службе начальника ПЭО 5-й Армии, Файдыш Анна Тимофеевна решала много непредвиденных ситуаций по предупреждению и заносу инфекции в войска. В дни Победы над фашистами вместе с 5-й Армией А.Т. Файдыш передислоцировалась на Дальний Восток в Маньчжурию. После вывода войск из Маньчжурии в апреле 1946 г. Анна Тимофеевна была демобилизована в запас в звании майора медицинской службы.

Из воспоминаний А.Т. Файдыш, которая участвовала в освобождении военнопленных и узников концентрационных лагерей: «Большая территория, обнесенная несколькими рядами колючей проволоки. На площади располагались ямы, где на земляных полах лежали как трупы, так и еще живые наши бойцы. В бункерах оставались только тяжелораненые, истерзанные немецкими овчарками. Обезумевшие от голода и страдания люди, потерявшие над собой контроль, проделав в височной кости головы и правом подреберье умерших отверстия, маленькими ложками ели человеческий мозг и печень. Не менее страшное зрелище: пленные, которых использовали фашисты для обучения своих собак, имели рваные раны, в которых шевелились черви».

Неоценимый вклад в общую победу над фашистскими захватчиками внесла А.Т. Файдыш, проявляя мужественность и самоотверженность. Пройдя сложный военный путь с 1941 по 1946 г., Анна Тимофеевна была награждена за участие в боевых действиях двумя орденами и шестью медалями: орде-

ном Красной Звезды; орденом Отечественной войны II степени; медалью «За боевые заслуги»; медалью «За взятие Кенигсберга»; медалью «За оборону Сталинграда»; медалью «За Победу над Германией»; медалью «За Победу над Японией»; «Монгольской медалью».

В 1946 г. Анна Тимофеевна переехала в Пермь – место назначения ее мужа. До 1952 г. работала в риккетсиозной вирусологической лаборатории на базе Пермского института вакцин и сывороток, совмещая работу с преподаванием на кафедре микробиологии и эпидемиологии.

В 1952 г. А.Т. Файдыш защитила кандидатскую диссертацию по проблеме волынской лихорадки. В 1965 г. стала доктором медицинских наук, защитив диссертацию по проблеме сыпного тифа.

Вся последующая жизнь Анны Тимофеевны была связана с Пермским медицинским институтом. С 1960 по 1973 г. она работала заведующей кафедрой эпидемиологии. За время научной деятельности А.Т. Файдыш подготовлено более 100 научных работ. Под ее руководством были выполнены и защищены четыре кандидатских диссертации по эпидемиологии и профилактике кишечных инфекций (К.Т. Парфенова, А.К. Маслов) и Ку-лихорадке (В.П. Втюрин, В.М. Гранитов).

Много сил и творческого потенциала вложила Анна Тимофеевна в совершенствование образовательного процесса на кафедре эпидемиологии. В 60-е гг. XX в. профессор А.Т. Файдыш разработала курс лекций по методике ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости. Внедрила в учебный процесс курс военной эпидемиологии, оснастив его ситуационными задачами из реальной военной практики.

На заслуженном отдыхе Анна Тимофеевна выступала как ветеран Великой Отечественной войны со своими воспоминаниями не только в Пермском медицинском институте, но и в других учебных заведениях и

предприятиях региона о своем славном боевом прошлом.

А.Т. Файдыш была почетным членом Мемориального комплекса, посвященного Сталинградской битве, ежегодно выезжала в г. Волгоград для встречи с однополчанами, принимала активное участие в создании летописи Сталинградской битвы.

Анна Тимофеевна умерла 22 марта 2005 г., похоронена на Южном кладбище г. Перми, сектор 7. Светлая память о ней навсегда останется в сердцах ее учеников. В рамках акции «Чтобы помнили» студенты медико-профилактического факультета

вместе с преподавателями кафедры ежегодно облагораживают захоронение Анны Тимофеевны.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 06.07.2023

Одобрена: 06.08.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: К 110-летию со дня рождения профессора Анны Тимофеевны Файдыш / И.В. Фельдблюм, Е.В. Гореликова, В.И. Сергевнин, Н.В. Исаева, М.Ю. Девятков, М.Г. Меньшикова, С.Д. Новгородова, И.А. Окунева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 158–161. DOI: 10.17816/pmj406158-161

Please cite this article in English as: Feldblum I.V., Gorelikova E.V., Sergevnin V.I., Isaeva N.V., Devyatkov M.Yu., Menshikova M.G., Novgorodova S.D., Okuneva I.A. Professor Anna Timofeevna Faidsysh: the 110th anniversary of her birth. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 158-161. DOI: 10.17816/pmj406158-161

Персоналии

УДК 579: 93 (470.53)»1898-2023»

DOI: 10.17816/pmj406162-164

К 125-ЛЕТИЮ ОСНОВАНИЯ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА ПЕРМСКОГО ГУБЕРНСКОГО ЗЕМСТВА

Ю.А. Уточкин, А.А. Федорова*

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

ON THE 125th ANNIVERSARY OF FOUNDATION OF BACTERIOLOGICAL INSTITUTE OF PERM PROVINCIAL ZEMSTVO

Y.A. Utochkin, A.A. Fedorova*

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

Статья посвящена 125-летию основания Пермской бактериологической лаборатории Пермского губернского земства (ныне Пермское научно-производственное объединение «Биомед»). Бактериологический институт является одним из старейших научных медицинских центров, в котором проводилось создание вакцин против бешенства, дифтерии, скарлатины и холеры. Также Пермский институт вёл борьбу с брюшным тифом, оспой, осваивал изготовление вакцины против сибирской язвы, которые используются и сейчас.

Ключевые слова. Пермский бактериологический институт, вакцины, сыворотка.

The article is dedicated to the 125th anniversary of the foundation of Perm Bacteriological Laboratory of Perm Province Zemstvo (now Perm Scientific Production Association "Biomed"). The bacteriological laboratory is one of the oldest scientific medical centers where vaccines against rabies, diphtheria, scarlet fever and cholera were developed. Perm institute also fought against typhoid fever and smallpox and mastered the production of vaccines against anthrax, which are still in use today.

Keywords. Perm Bacteriological Institute, vaccines, serum.

В предвоенные годы и во время Первой мировой войны в Пермской губернии стали довольно широко применяться лечебные сыворотки для лечения заразных больных.

Большую роль в популяризации этого метода сыграл бактериологический институт Пермского земства, одно из старейших научных медицинских учреждений (рисунки).

© Уточкин Ю.А., Федорова А.А., 2023

тел. +7 900 214 39 78

e-mail: vedorovanac1994@mail.ru

[Уточкин Ю.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1; Федорова А.А. (*контактное лицо) – студентка IV курса педиатрического факультета].

© Utochkin Yu.A., Fedorova A.A., 2023

tel. +7 900 214 39 78

e-mail: vedorovanac1994@mail.ru

[Utochkin Y.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare № 1; Fedorova A.A. (*contact person) – fourth-year student, Pediatric Faculty].

Бактериологический институт Пермского губернского земства возник 15 мая 1898 г. как маленькая антирабическая и бактериологическая лаборатория. Организатором лаборатории и ее руководителем в течение 32 лет был доктор В.М. Здравосмыслов. Ближайшими его помощниками были доктор Л.Е. Мартынов, возглавлявший сывороточный отдел с 1899 по 1932 г. и работавший над противотифозной сывороткой, и лаборантка М.В. Фирюкова, трудившаяся с 1899 по 1932 г. Так как потребность в бактериологических препаратах в губернии была очень велика, то лаборатория довольно быстро развивалась и в 1912 г. была переименована в институт. К этому времени в институте имелось уже шесть отделов: общий, сывороточный, пастеровский, химико-гигиенический, патолого-анатомический и ветеринарный [1]. Также расширение деятельности лаборатории происходило и за счет развертывания бактериологических, клинико-диагностических и серологических исследований (с 1899 г. проводится реакция Видаля, с 1910 г. – реакция Вассермана).

Бакинститут вырабатывал большое количество бактериологических препаратов,

почти полностью расходовавшихся на потребности губернии. Здесь вырабатывалась вакцина Габричевского, дифтерийная, скарлатинозная, дизентерийная сыворотки, туберкулин, противобрюшнотифозная вакцина и другие препараты. Для того чтобы показать, насколько широко стали применяться бактериологические препараты, приведем неполные статистические данные за 1914 г. [5]: против скарлатины было привито 5080 человек (по эпидемическим показаниям); дифтерийная сыворотка применялась в 6464 случаях, скарлатинозная – в 3385, дизентерийная – в 2806, туберкулин – в 2204.

Институт проводил также большую научно-исследовательскую работу. За дореволюционный период деятельности института выпущено значительное количество работ. Наибольший интерес представляют работы В.М. Здравосмылова «Дизентерия и ее лечение противодизентерийной сывороткой» [2], «Метод приготовления скарлатинозной сыворотки и вакцины и клиническое их применение» [3], работа Л.Е. Мартынова «О противобрюшнотифозной вакцинации» [4]. В.М. Здравосмыслов дважды находился в на-

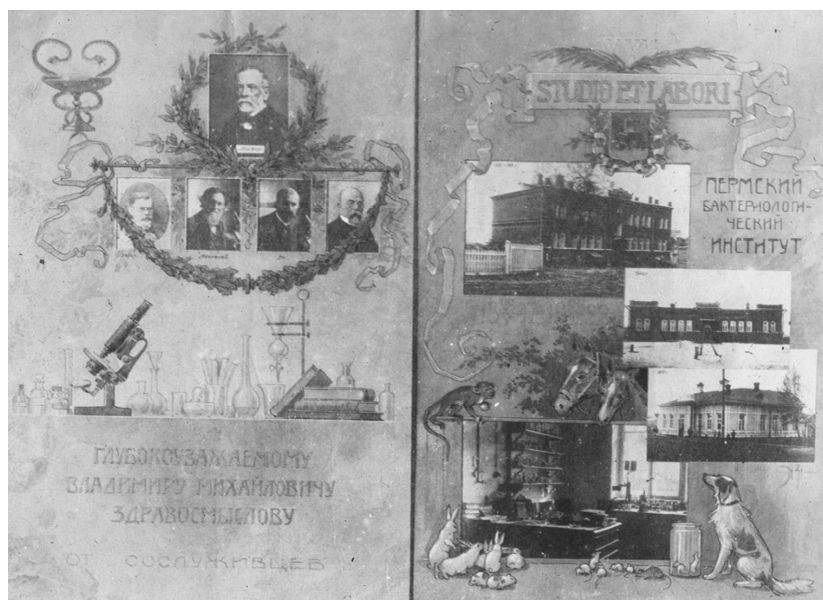


Рис. Пермский бакинститут

учных командировках в Пастеровском институте в Париже, работая под руководством И.И. Мечникова, а Л.Е. Мартынов знакомился с изготовлением противодифтерийной сыворотки в Москве и Петрограде.

Институт проводил большую работу по внедрению бактериологических препаратов в медицинскую практику. Работники института всегда принимали активное участие в съездах врачей и печатали свои статьи на страницах «Врачебно-санитарной хроники». Практические врачи на страницах хроники делились своим опытом по применению сывороток и вакцин и отмечали положительные результаты их применения [6].

Работники института добились больших успехов в создании вакцин в предвоенные и военные годы и до сих пор продолжают совершенствовать свои вакцины на благо населения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Здравомыслов В.М.* Исторический очерк развития Пермского Бактериологического института. ГАПК. Ф. печ. изд. № 4128: 1.
2. *Здравомыслов В.М.* К вопросу о приготовлении антитоксической дизентерийной сыворотки. Дизентерия и её лечение противодизентерийной сывороткой. Харьков 1911.
3. Отчет о деятельности Бактериологической лаборатории Пермского губернского земства за 1906–1907 гг. Пермь 1908; 26.
4. Отчеты о деятельности санитарных врачей Пермского губернского земства за 1913 г. Сан. бюро Пермского губ. земства. Пермь 1914; 80.
5. Отчет об организации оспопрививательных курсов при бактериологическом

институте Пермского губернского земства. Вр. сан. хр. Перм. губ. 1916; 9–10.

6. Программа санитарной деятельности г. Перми. Вр. сан. хр. Перм. губ. 1917. Пермь 1918.

REFERENCES

1. *Zdravomyslov V.M.* Historical sketch of the development of the Perm Bacteriological Institute. GAPK. F. I. Ed. no. 4128: 1 (in Russian).
2. *Zdravomyslov V.M.* On the preparation of antitoxic dysentery serum. Dysentery and its treatment with antidyentery serum. Kharkov 1911 (in Russian).
3. Report on the activities of the bacteriological laboratory of Perm provincial zemstvo for 1906–1907. Perm 1908; 26 (in Russian).
4. Reports on the activities of sanitary physicians of Perm province zemstvo for 1913. Sanitary Bureau of Perm province zemstvo. Perm 1914; 80 (in Russian).
5. Report on organization of smallpox courses at the bacteriological institute of Perm provincial zemstvo. Vr.san.chr.perm.gubernii 1916; 9–10 (in Russian).
6. Program of Sanitary Activities of Perm Vr. sanitary chronicle. Perm. guberniya. 1917. Perm 1918 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 08.06.2023

Одобрена: 15.07.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Уточкин, Ю.А. К 125-летию основания бактериологического института пермского губернского земства / Ю.А. Уточкин, А.А. Федорова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 162–164. DOI: 10.17816/pmj406162-164

Please cite this article in English as: Utochkin Y.A., Fedorova A.A. On the 125th anniversary of foundation of bacteriological institute of Perm Provincial Zemstvo. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 162–164. DOI: 10.17816/pmj406162-164

Персоналии

УДК 001.32

DOI: 10.17816/pmj406165-167

УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ И РУКОВОДИТЕЛЬ САМОЙ БОЛЬШОЙ КАФЕДРЫ АНАТОМИИ В СССР: К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА Е.Н. ОЛЕНЕВОЙ (14.04.1923–16.10.2001)

И.А. Баландина*, О.В. Лебединская

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

SCIENTIST, TEACHER AND HEAD OF THE LARGEST DEPARTMENT OF ANATOMY IN THE USSR: PROFESSOR E.N. OLENYOVA – 100th ANNIVERSARY OF HER BIRTH (14.04.1923–16.10.2001)

I.A. Balandina*, O.V. Lebedinskaya

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

Статья посвящена описанию жизни и деятельности профессора, заведующей кафедрой нормальной анатомии Елизаветы Николаевны Оленевой. Научным направлением кафедры во время заведывания Елизаветы Николаевны стало изучение лимфатической системы организма в норме, эксперименте и патологии. Таким образом, в эти годы работами Елизаветы Николаевны и сотрудников кафедры были заложены основы клинической лимфологии.

Ключевые слова. Кафедра нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, наука, достижения, проблематика, лимфология.

The article is devoted to Professor of the Department of Normal Anatomy Elizaveta Nikolaevna Olenyova, her life and activity. When Elizaveta Nikolaevna headed the department, the study of lymphatic system of the body in norm, experiment and pathology became the main scientific trend. Thus in these years, the work of E.N. Olenyova and her colleagues laid the basis for clinical lymphology.

Keywords. Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, science, achievements, lymphology.

© Баландина И.А., Лебединская О.В., 2023

тел. +7 912 499 35 80

e-mail: balandina_ia@mail.ru

[Баландина И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, ORCID: 0000-0002-4856-9066, SPIN-код: 6484-8520; Лебединская О.В. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, SPIN-код: 3860-4730].

© Balandina I.A., Lebedinskaya O.V., 2023

tel. +7 912 499 35 80

e-mail: balandina_ia@mail.ru

[Balandina I.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, ORCID: 0000-0002-4856-9066, SPIN-код: 6484-8520; Lebedinskaya O.V. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, SPIN-код: 3860-4730].



Рис. Елизавета Николаевна Оленева

Профессор, заведующая кафедрой нормальной анатомии Елизавета Николаевна Оленева родилась 14 апреля 1923 г. в Гаврилово-Посадском районе Ивановской области, в семье крестьян (рисунок).

В 1938 г. семья переехала в г. Иваново, и Елизавета Николаевна после окончания школы в 1940 г. поступила на лечебный факультет Ивановского государственного медицинского института, который окончила в 1945 г. Её отец в 1941 г. ушёл на фронт и в этом же году погиб. В трудное военное время параллельно с учёбой студентам Ивановского медицинского института приходилось рыть окопы, когда враг подходил к Москве, работать на торфоразработках, дежурить в госпиталях, участвовать в борьбе с эпидемией брюшного тифа в Рязанской области.

Сразу после завершения учебы в медицинском институте Е.Н. Оленева поступила в аспирантуру при кафедре нормальной анатомии мединститута, одновременно исполняя при этом обязанности ассистента кафедры, а затем была избрана на должность ассистента.

Во время учебы в аспирантуре под руководством профессора Е.Я. Выренкова Елиза-

вета Николаевна выполнила и успешно защитила на заседании ученого совета Горьковского медицинского института в 1950 г. кандидатскую диссертацию на тему «Пути оттока лимфы от мочевого пузыря и прямой кишки у человека».

Дальнейшие научные исследования велись в соответствии с общей научной проблемой кафедры, возглавляемой профессором Е.Я. Выренковым, – «Морфофункциональные особенности лимфатической системы». В декабре 1963 г. на заседании ученого совета Ленинградского санитарно-гигиенического института Елизавета Николаевна Оленева блестяще защитила докторскую диссертацию на тему «Лимфатическая система прямой кишки и связи её с органами мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта». Исследование явилось морфологическим обоснованием для понимания закономерностей лимфогенного метастазирования злокачественных новообразований прямой кишки.

В августе 1964 г. Елизавета Николаевна прошла по конкурсу на должность заведующего кафедрой нормальной анатомии Пермского государственного медицинского института, а в 1966 г. была утверждена в звании профессора. Елизавета Николаевна заведовала кафедрой в течение 27 лет (до 1990 г.), после чего трудилась профессором кафедры ещё семь лет.

Научным направлением кафедры во время заведывания Елизаветы Николаевны стало изучение лимфатической системы организма в норме, эксперименте и патологии. Таким образом, в эти годы работами Елизаветы Николаевны и сотрудников кафедры были заложены основы клинической лимфологии.

За время работы Е.Н. Оленевой опубликовано 209 работ, внесено 84 рационализаторских предложения. В последнем из них ею совместно с супругом – В.А. Оленевым, доцентом Пермского государственного политехнического института, была предложена

математическая модель лимфатического русла организма, в основу которой положено использование теории графов.

Под руководством Е.Н. Оленевой выполнены 11 кандидатских и одна докторская диссертации, изданы шесть сборников научных работ. Результаты научной деятельности двух кафедр анатомии – Ивановского медицинского и Пермского медицинского институтов, которым Елизавета Николаевна посвятила всю свою жизнь, – обобщены в её монографии «Пятьдесят лет с лимфологией».

Примечательно, что в годы заведования кафедрой Елизаветой Николаевной, эта кафедра анатомии была признана самой большой в СССР (по докладу в г. Одессе председателя Всесоюзной конференции анатомов, 1989 г.).

Е.Н. Оленева дополнительно к медицинскому образованию еще во время работы в г. Иванове окончила два факультета (общий и эстетики) Университета марксизма-ленинизма. Уже работая в Перми, Елизавета Николаевна очень активно занималась общественной деятельностью: была профоргом кафедры, агитатором и секретарем избирательной комиссии, руководителем вузовского семинара по эстетике, членом редколлегии газеты «Медик Урала», членом партбюро лечфака, председателем худсовета института, чле-

ном общества «Знание». В «Медике Урала» регулярно появлялись её статьи как на учебные, воспитательные, так и просветительские и научно-популярные темы, например «Что такое бионика», и т.п.

Деятельность Е.Н. Оленевой отмечена медалью «За доблестный труд», многочисленными благодарностями, званием ударника коммунистического труда.

Ушла из жизни Елизавета Николаевна 16 октября 2001 г. Её мудрость и богатый жизненный опыт стали источником знаний для последующих поколений. Дело её продолжается – кафедра нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии процветает и развивается по всем перспективным направлениям. Елизавета Николаевна стала основателем медицинской династии, поэтому имя профессора Е.Н. Оленевой носит одна из клиник г. Перми.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 11.07.2023

Одобрена: 15.07.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Баландина, И.А. Ученый, педагог и руководитель самой большой кафедры анатомии в СССР: к 100-летию со дня рождения профессора Е.Н. Оленевой (14.04.1923–16.10.2001) / И.А. Баландина, О.В. Лебединская // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 165–167. DOI: 10.17816/pmj406165-167

Please cite this article in English as: Balandina I.A., Lebedinskaya O.V. Scientist, teacher and head of the largest Department of Anatomy in the USSR: professor E.N. Olenyova – 100th anniversary of her birth (14.04.1923–16.10.2001). *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 165-167. DOI: 10.17816/pmj406165-167

Научная статья
УДК 616-082.4:93 (470.53-25)
DOI: 10.17816/pmj406168-178

ПО СТРАНИЦАМ ПЕРВЫХ НОМЕРОВ «ПЕРМСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»: К 100-ЛЕТИЮ ЭТОГО АВТОРИТЕТНОГО РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ИЗДАНИЯ

М.И. Давидов

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

REVIEWING THE PAGES OF THE FIRST ISSUES OF «PERM MEDICAL JOURNAL»: 100th ANNIVERSARY OF THIS AUTHORITATIVE RUSSIAN SCIENTIFIC EDITION

M.I. Davidov

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

В 2023 г. отмечается знаменательная дата – прошло 100 лет со дня выхода в свет первого номера «Пермского медицинского журнала». Первым главным редактором его являлся легендарный врач, основоположник пермской хирургической школы, профессор В.Н. Парин. В статье анализируется содержание первых 8 томов журнала, выпущенных с 1923 по 1930-й г. Первая статья первого номера журнала была посвящена эпидемии сыпного и возвратного тифов. Глубиной мысли поражают статьи выдающихся ученых, профессоров А.В. Пшеничнова, П.И. Пичутина, А.С. Лебедева, П.И. Чистякова, В.П. Первушина и других. Большое внимание в журнале уделялось вопросам хирургии и урологии, эти статьи составляют 52 % содержания первых 8 томов. Анализ работ В.Н. Парина, Д.П. Кузнецкого, В.П. Шипицына, Б.Я. Стрелкова, А.А. Вечтомова и ряда других авторов, посвященных диагностике, лечению и профилактике язвенной болезни желудка, брюшных грыж, опухолей различных органов, воспалительных хирургических заболеваний, травм сосудов, мочевого пузыря, уретры и половых органов, ринопластике, показывает, что эти публикации вызвали огромный интерес у отечественных и зарубежных ученых и врачей и имели большое значение для прогресса медицинской науки и практического здравоохранения.

Ключевые слова: история медицины, история хирургии, «Пермский медицинский журнал», В.Н. Парин.

In 2023, we celebrate a historical date – the 100th anniversary of publishing the first issue of “Perm Medical Journal”. The first editor-in-chief was an outstanding doctor, the founder of the first surgical school, Professor V.N. Parin. The content of the first eight volumes of the journal issued from 1923 to 1930 is analyzed in the article. The first paper

© Давидов М.И., 2023
тел. 7 982 497 44 82
e-mail: midavidov@mail.ru

[Давидов М.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии и урологии].

© Davidov M.I., 2023
tel. 7 982 497 44 82
e-mail: midavidov@mail.ru

[Davidov M.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery and Urology].

of the first issue of a journal was devoted to epidemic typhus and relapsing fever. The papers of great scientists, professors such as A.V. Pshenichnov, P.I. Pichugin, A.S. Lebedev, P.I. Chistyakov, V.P. Pervushin and others impress by profundity of thought. Great attention in the journal was paid to the questions of surgery and urology; these papers constituted 52% of the content of the first eight volumes. Analysis of the works belonging to V.N. Parin, D.P. Kuznetsky, V.P. Shipitsyn, B.Ya. Strelkov, A.A. Vechtomov and other authors, which were devoted to diagnostics, treatment and prevention of gastric ulcer, ventral hernias, tumors of different organs, inflammatory surgical diseases, vascular, urinary, urethral and genital injuries, rhinoplasty, show that these publications aroused interest among Russian and foreign scientists and physicians and significantly influenced a progress of medical science and practical health care.

Keywords. History of medicine, history of surgery, "Perm Medical Journal", V.N. Parin.

В 2023 г. отмечается знаменательная дата – прошло 100 лет со дня выхода в свет первого номера «Пермского медицинского журнала» – одного из авторитетнейших периодических изданий не только на Урале, но и в стране.

Ныне в журнале публикуют свои статьи известные ученые не только Пермского края и Урала, но и Москвы, Санкт-Петербурга, Поволжья, Кавказа, Сибири и других регионов нашей необъятной Родины.

Журнал возник по инициативе Общества врачей при Пермском университете. Печатным органом этого общества журнал оставался до 1930 г., а в дальнейшем журнал издавал Пермский государственный медицинский институт.

Журнал был создан в труднейший период для страны, в тяжелые годы разрухи, эпидемий и голода. Не хватало средств на издание; бумаги и полиграфического оборудования. Но энергия профессора В.Н. Парина – первого редактора журнала, поддержка руководства университета, губернского отдела народного образования позволили успешно справиться с трудной задачей.

Первый номер журнала вышел в мае 1923 г. С волнением и замиранием сердца держу его в руках. На обложке значится: «Пермский медицинский журнал. Орган Общества врачей Государственного Пермского университета. № 1 и 2-й (февраль – май 1923 г.)». Таким образом, первый номер был спаренным, из-за нехватки средств ста-

ты авторов двух номеров разместили в одной журнальной обложке.

На титульной странице обложки указана и фамилия первого главного редактора – знаменитого хирурга, заведующего кафедрой госпитальной хирургии Пермского университета, профессора Василия Николаевича Парина. Секретарем журнала длительное время являлся доктор В.Н. Космодемьянский. Сама редакция располагалась в здании Пермского университета, в кабинете, отведенном ректором Обществу врачей.

На внутренней стороне обложки первого номера читаем: «Вопрос об издании медицинского журнала возник среди научных работников медицинского факультета и врачей г. Перми еще в 1921 г. Но вследствие неблагоприятных материальных условий это желание могло осуществиться лишь спустя два года с выходом в свет настоящего выпуска «Пермского медицинского журнала». Журнал даст возможность научным работникам и врачам сообщать результаты научных изысканий и при помощи рефератов и обзоров знакомить врачебные круги с научными достижениями запада... Редакция намерена издавать журнал регулярно через каждые 2–3 мес... Статьи направлять на имя редактора профессора В.Н. Парина или Секретаря редакции доктора В.Н. Космодемьянского. Подписка на журнал принимается Секретарем редакции В.Н. Космодемьянским (Пермь, университет, Общество врачей)» [1].

Самая первая статья в первом номере «Пермского медицинского журнала» беспощадно погружает нас в реалии того времени. Если сейчас жестокой лавиной по всему миру прошелся COVID, то Пермская губерния в годы Гражданской войны – территория эпидемий сыпного и возвратного тифов. Подробная и обстоятельная статья доктора В.Н. Космодемьянского (из клиники острозаразных болезней профессора Г.В. Флейшера) называется «Эпидемия сыпного и возвратного тифов среди гражданского населения г. Перми во 2-ю половину 1921 года». Автор отмечает, что все последние годы (с 1918 по 1922) в Перми и губернии бушует сыпной и возвратный тиф. Заболеваемость сыпным тифом за эти годы составила 31 человек на 1000 населения, возвратным тифом – 20 на 1000, смертность в инфекционной клинике Флейшера была соответственно 9,1 и 13,5 %, а в других лечебных учреждениях города и губернии достигала 20–40 %! Особое внимание доктор В.Н. Космодемьянский уделяет последней вспышке сыпного и возвратного тифов в 1921 г. Разбираются причины эпидемий: перемещение больших масс населения, связанное с захватом города то белыми войсками, то красными, обнищание населения, нехватка мыла и одежды (1923, т. 1, № 1–2, с. 1–14).

Следующая книжка журнала вышла тоже спаренной (объединенной), она содержала № 3, 4 и 5 за июнь–декабрь 1923 г. Врачи и научные работники, подписавшиеся на журнал, получили вторую книжку журнала в самом конце года.

Всего с 1923 по 1930 г. было выпущено 8 годовых томов, каждый из которых состоял из 2–6 номеров. Не поленившись, я внимательно перечитал все статьи всех 8 первых томов. Впечатление от прочитанного – очень сильное, а некоторые работы вызывают восхищение. Почти все статьи – пре-

красные работы, глубокие по научному содержанию и идеальные по литературной грамотности. Возможно, каждая статья правилась главным редактором В.Н. Париным или секретарем В.Н. Космодемьянским. Впрочем, научный и образовательный уровень сотрудников Пермского университета в те годы был очень высок.

В «Пермском медицинском журнале» публиковались работы пермских ученых по актуальнейшим проблемам науки и практического здравоохранения: эпидемиологии инфлюэнцы (гриппа), сибирской язвы, туберкулеза, сифилиса, трахомы, малярии, сыпного и брюшного тифов, очень распространенных сто лет назад. Печатались оригинальные исследования по терапии, хирургии, акушерству, офтальмологии, педиатрии, стоматологии, гигиене. Глубиной мысли поражают статьи ученых, ставших в будущем выдающимися, – А.В. Пшеничникова, П.И. Пичугина, А.С. Лебедева, А.В. Селезнева, П.И. Чистякова, В.П. Первушина и ряда других. В содержание журнала, помимо оригинальных исследований, входили обзоры и рефераты, освещение деятельности научных обществ и обширная хроника событий в науке и медицине.

Безусловно, особый интерес вызывают статьи по хирургии и урологии. Сделав постраничный анализ томов, с удивлением можно обнаружить, что они составляли 52 % всего содержания первых 8 томов журнала. Наверное, это не случайно, ведь редактор В.Н. Парин был хирургом, особенно увлекающимся операциями на сердце, сосудах, брюшной полости и мочеполовых органах. В.Н. Парин заслуженно считается пионером сердечно-сосудистой хирургии в Пермском крае [2].

Второй по очередности статьей, помещенной в первый номер журнала, стала работа профессора В.Н. Парина «К пластике мочеиспускательного канала» (1923, т. 1,

№ 1–2, с. 21–27). Василий Николаевич вначале приводит обширные литературные сведения по ранениям и разрывам мочеиспускательного канала. В то время при таких ранениях выполняли паллиативные операции. Лишь великий французский уролог Жорж Марион (Marion) в 1914 г. выполнил операцию, которую мы сегодня называем «первичный шов уретры». У парижского рабочего со свежим разрывом уретры он сшил концы разорванного мочеиспускательного канала, т.е. выполнил уретроуретроанастомоз.

В указанной статье В.Н. Парин приводит два наблюдения удачных радикальных операций на фронте при ранениях уретры.

31-летний солдат русской армии в августе 1914 г. в бою с немцами возле Львова получил пулевое ранение бедра и мошоночной части уретры. Когда раненый с запозданием был доставлен во фронтовой госпиталь Красного Креста в г. Бердичев, где служил В.Н. Парин, у него имелась гнойная рана мошонки, в которой торчали центральный и периферический отрезки уретры, полностью пересеченной пулей. Залечив рану, фронтовой хирург В.Н. Парин под наркозом хлороформом выполнил сложную пластическую операцию на уретре, соединив циркулярными кетгутовыми швами центральный и периферический концы раненой уретры и дренировав мочевой пузырь. Получен хороший отдаленный результат: шов уретры зажил, через мочеиспускательный канал свободно проходит буж № 19, в отдаленные сроки (через 2 года) пациент мочится свободно, широкой струей. Таким образом, В.Н. Парин в том же, 1914 г., что и французский уролог Марион, выполнил первую успешную пластическую операцию на уретре при травме мочеиспускательного канала.

Описанный в «Пермском медицинском журнале» второй случай еще более удивителен и уникален. В феврале 1917 г. во фрон-

товой госпиталь к В.Н. Парину обратился 23-летний солдат по поводу уродства пениса, из-за которого над ним смеялись сослуживцы. Оказалось, что в 4-летнем возрасте при-сматривающая за ним 10-летняя сестра перерезала ему фаллос ножницами, и всю последующую жизнь у пациента дистальная часть пениса вместе с головкой висела только на лоскуте кожи. Уретра была полностью пересечена. Несмотря на уродство, парня призвали в армию, заявив: «Твой безобразный ... нисколько не мешает тебе стрелять из винтовки Мосина». Во фронтовом госпитале В.Н. Парин под наркозом хлороформом выполнил уникальную пластическую операцию: он воссоздал нормальный фаллос, соединив циркулярным швом пересеченные концы уретры и сшив проксимальную и дистальную части пересеченного в детстве фаллоса. Больной был осмотрен им через несколько месяцев – головка и дистальная часть фаллоса прижились, пациент мочится свободно, ведет половую жизнь с хорошей эрекцией. В последующем этот пациент имел семь детей от трех женщин.

В первом номере «Пермского медицинского журнала» опубликована замечательная статья ассистента госпитальной хирургической клиники А.А. Вечтомова «Кисты лобной пазухи» (1923, т. 1, № 1–2, с. 40–55). Он приводит обширные сведения из мировой литературы об этой достаточно редкой патологии и описывает три своих интересных наблюдения больных с мукоцеле лобной пазухи, которых он успешно оперировал (рис. 1).

Врач В.П. Новиков в этом же первом номере журнала (1923, т. 1, № 1–2, с. 56–61) в статье «К вопросу о грыжах мочевого пузыря» описывает патологию, которая и сейчас считается редкостью (за 45 лет я наблюдал только восемь таких больных, а в современных статьях урологи описывают лишь по 1–2 случая). При истинных грыжах мочевого пузыря большой врожденный дивертикул

пузыря смещается в паховый канал, достигая уровня мошонки. Грыжу мочевого пузыря можно принять за обычную паховую и по ошибке рассечь стенку мочевого пузыря. За последние 45 лет такая грубая ошибка совершена в трех пермских больницах. А ведь еще в 1923 г. доктор В.П. Новиков подробно описал этиопатогенез, симптоматику (дизурические расстройства), диагностику (цистоскопия, цистография) и лечение этого заболевания! В мировой литературе он нашел 400 описаний грыжи мочевого пузыря и привел одно собственное наблюдение этой патологии с хорошим результатом проведенной им операции (рис. 2). Удивляет и то, что в современных отечественных и зарубежных работах по грыжам мочевого пузыря авторы указывают разное количество описанных в мировой литературе случаев данной патологии, но все называют цифры менее 400. Не мешало бы им прочесть «Пермский медицинский журнал» столетней давности!

Раскрываю вторую книжку журнала (№ 3–4–5 за июнь–декабрь 1923 г.). Здесь также размещены несколько интереснейших статей по хирургии и урологии. Например, статья известного пермского доктора М.В. Алферова, ассистента профессора В.Н. Деревенко из клиники факультетской хирургии Пермского университета, под названием «О самопроизвольном расхождении брюшной раны» (1923, т. 1, № 3–5, с. 53–65). Речь идет об эвентрации. К моменту выпуска первых номеров «Пермского медицинского журнала», бывший лейб-хирург царской семьи профессор Владимир Николаевич Деревенко попал в опалу у большевистской власти. Его не выпустили из Перми на Всероссийский съезд хирургов, и вместо него материал факультетской клиники профессора В.Н. Деревенко по лечению язвенной болезни желудка изложил его подчиненный, врач А.Ф. Славин. Как от-

мечали видные отечественные хирурги, материал пермской факультетской хирургической клиники по лечению язвенной болезни был самым большим и интересным из всех доложенных на Всероссийском съезде.

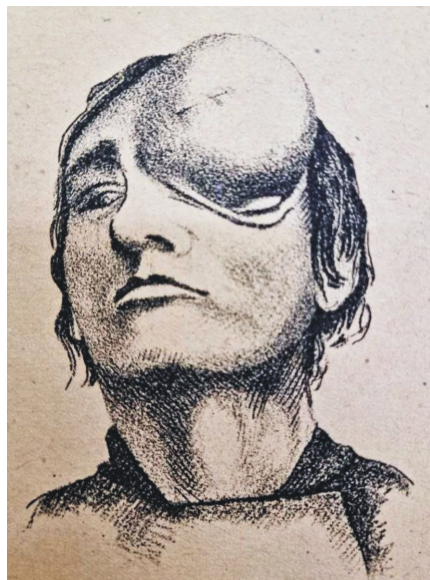


Рис. 1. Больной с огромной кистой лобной пазухи, успешно прооперированный А.А. Вечтомовым («Пермский медицинский журнал», 1923, т. 1, с. 40)

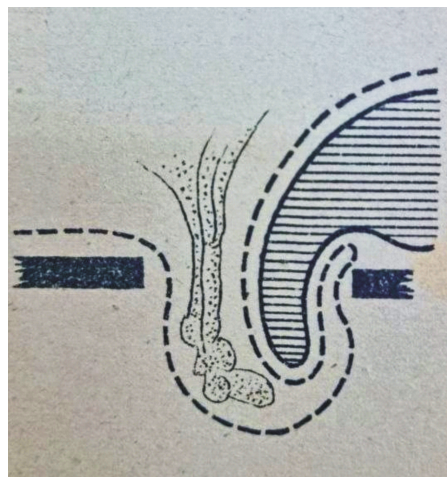


Рис. 2. Из статьи В.П. Новикова «О грыжах мочевого пузыря» («Пермский медицинский журнал», 1923, т. 1, № 1–2, с. 56)

М.В. Алферов в журнале в статье об эвентрации изложил материал, основанный на анализе работы факультетской хирургической клиники, руководимой профессором В.Н. Деревенко. Статья была подготовлена преимущественно Владимиром Николаевичем, который ввел в клинике систему мер по профилактике эвентрации (раннее вставание, предупреждение нагноения раны, выведение дренажей из брюшной полости не через срединную рану, а через контрапертуры). В результате за четыре года работы профессора (с 1920 по 1923 г.) в клинике произошел только один случай эвентрации (0,04 % к числу всех операций на брюшной полости). Это осложнение наблюдали у 47-летнего, крайне истощенного анемичного пациента, оперированного по поводу пилородуоденального язвенного стеноза. В плановом порядке М.В. Алферовым выполнен гастроэнтероанастомоз, на 14-е сутки произошла эвентрация. После повторной операции, произведенной В.Н. Деревенко, наступило выздоровление.

В этом же номере читаем интересную статью доктора В.Н. Шубина «К вопросу о ранении семенного канатика с последующей атрофией яичка» (1923, т. 1, № 3–5, с. 74–82). Пациент в возрасте 28 лет в 1917 г. был ранен в область паха. Пуля, как оказалось впоследствии, повредила семенной канатик; в последующем развилась атрофия яичка, что было доказано гистологическими исследованиями. На основании этого наблюдения и литературных источников автор делает вывод, что ранение семенного канатика обязательно приводит к атрофии яичка. Этот вывод имел большое научное значение, поскольку до этого многие ученые мира считали, что при ранении семенного канатика возможно сохранение ткани и функции яичка вследствие развития коллатерального кровотока.

Статья А.А. Вечтомова «Сифилитический спондилит» посвящена этиопатогенезу, кли-

нике, диагностике и лечению этой распространенной в начале XX в. формы третичного сифилиса (1923, т. 1, № 3–5, с. 121–130).

Перед нами – второй том «Пермского медицинского журнала». Он сброшюрован в одну книгу с толстым прочным переплетом, состоящую из двух частей: 1) № 1 и 2 журнала (за январь – апрель 1924 г.); 2) № 3, 4 и 5 (за май – декабрь 1924 г.).

Безусловно, в первую очередь заслуживает внимания статья профессора В.Н. Парина «Желчно-бронхиальные свищи» (1924, т. 2, № 1–2, с. 98–108). Это фундаментальная работа, на высоком мировом уровне раскрывающая проблему образования свища между желчными путями и бронхами. Автор сообщает, что вместе с приводимыми им двумя собственными случаями в мировой литературе описан всего лишь 51 больной с желчно-бронхиальным свищом. Профессор излагает этиопатогенез, клинику, диагностику и способы лечения желчно-бронхиальных свищей. По его мнению, патогномичными симптомами являются: кашель с обильным выделением мокроты с примесью желчи; рана в области грудной клетки, из которой вытекает желчь. В списке литературы 48 источников, из которых все – иностранные. Таким образом, статья В.Н. Парина – первая отечественная работа по желчно-бронхиальным свищам.

Удивление состоянием экстренной урологической службы тех лет вызывает статья ассистента госпитальной хирургической клиники И.М. Белицкого «О внутрибрюшинных разрывах мочевого пузыря по наблюдениям русских хирургов» (1924, т. 2, № 1–2, с. 110–141). Работа объемом 32 страницы исчерпывающе освещает проблему при этом уровне развития медицины, который тогда существовал. Контраст за 100 лет поразительный! В связи с относительно низким употреблением алкоголя и крайне малым числом автомобильных аварий разрывы мо-

чевого пузыря в то время были редкостью. Автор собрал из отечественной литературы за 35 лет лишь 74 случая разрыва мочевого пузыря и к ним прибавил единственный случай, наблюдавшийся за пять лет в Перми (!). Рассмотрел причины, клинику, диагностику и лечение данной травмы. Из методов диагностики указаны физикальные и лабораторные, цистоскопия, но ничего не говорится о цистографии, хотя этот информативный метод с 1921 г. использовался в факультетской хирургической клинике Перми, а еще раньше в Москве и Петрограде. Из анализируемых 75 случаев неоперированные больные умерли все, а у оперированных летальность составила 56,9 %. Автор утверждает, что в отечественной и мировой литературе он нашел только 87 случаев выздоровления после травматического разрыва мочевого пузыря.

Для примера: сейчас разрыв мочевого пузыря в Перми и Пермском крае случается в 34 раза чаще (пермяки стали больше употреблять алкоголь, участвовать в драках, а лошадей на дорогах сменила лавина автомобилей), в нашей клинике за последние 10 лет прооперированы 75 больных (в том числе шесть – с лапароскопическим ушиванием разрыва), умер один пациент старческого возраста (летальность 1,3 %). Все же по ряду направлений практическая медицина ушла далеко вперед.

Безусловный интерес представляет статья врача В.Н. Шубина из госпитальной хирургической клиники «К вопросу о тератомах яичка» (1924, т. 2, № 1–2, с. 175–182). Доктор наблюдал случай тератомы в Перми (больному выполнена орхиэктомия профессором В.Н. Париным) и собрал 116 случаев, описанных в мировой литературе, в том числе 11 – российскими хирургами.

Доктор И.М. Белицкий опубликовал статью «К вопросу о гангренах половых органов после сыпного тифа» (1924, т. 2, № 3–5,

с. 53–62). Материал по больным Белицкому предоставил В.Н. Парин, который показал большинству современных академиков и профессоров образец этики, вычеркнув свою фамилию из соавторов, заявив, что саму статью писал не он, а Белицкий. Все 10 случаев, приведенных Белицким, В.Н. Парин наблюдал на фронте, преимущественно у раненых или в различные сроки после перенесенного сыпного тифа. В данной статье И.М. Белицким описана типичная гангрена кожи мошонки и полового члена, с молниеносным течением и большой летальностью от сепсиса. Сейчас это заболевание именуют гангреной Фурнье, по имени известного французского клинициста, подробно осветившего это заболевание в европейской литературе. Установлено, что не только сыпной тиф, но и десятки других патологических состояний, вызывающих нарушение кровотока кожи мошонки, приводят к этой тяжелейшей болезни [3].

Ассистент кафедры госпитальной хирургии А.А. Сосновский опубликовал статью «К вопросу о забрюшинных абсцессах после аппендэктомии» (1924, т. 2, № 3–5, с. 83–88). В основе работы – анализ случая, когда после аппендэктомии развился абсцесс в мышцах поясничной области; из поясничной мышцы выпущено «больше стакана» гноя. Описанное автором состояние есть не что иное, как гнойный илиопсоит. Заболевание это очень редкое. За 40 лет я наблюдал лишь 29 случаев илиопсоита [4]. Это самое большое число наблюдений в мировой литературе, большинство авторов описывает по 1–6 наблюдений [5].

Раскрываем хорошо сохранившийся 3-й том «Пермского медицинского журнала». В спаренном № 1–2 за январь – апрель 1925 г. опубликовано несколько хирургических статей, из которых наибольший интерес вызывают три работы.

Доктор А.Е. Мельников напечатал статью «О ранении сосудов и ложных травма-

тических аневризмах» (1925, т. 3, № 1–2, с. 65–75), в которой поделился с читателями очень большим материалом: он прооперировал 27 больных с ранением магистральных сосудов без образования аневризмы и 32 пациента с аневризмой. Автор считал, что лучшая операция – иссечение аневризмы с наложением сосудистого шва.

Профессор Д.П. Кузнецкий, сменивший в 1925 г. на посту заведующего кафедрой факультетской хирургии репрессированного лейб-хирурга царской семьи профессора В.Н. Деревенко, приводит «Случай первичной резекции всей сигмовидной кишки при ее завороте» (1925, т. 3, № 1–2, с. 38–39). У 52-летнего рабочего возникла клиника острой кишечной непроходимости – боли схваткообразного характера, вздутие живота, отсутствие стула. Д.П. Кузнецкий выполнил лапаротомию и обнаружил огромную раздутую измененную сигмовидную кишку с заворотом при отсутствии перитонита. Профессор выполнил резекцию всей гигантской раздутой сигмы, имевшей уже нарушение кровотока, сшив отрезки толстой кишки «конец в конец» в три ряда. Длина гигантской резецированной сигмовидной кишки составила 110 см, окружность – 42 см. Наступило выздоровление с хорошим отдаленным результатом.

Большой резонанс не только на Урале, но и во всей России вызвала замечательная статья ассистента факультетской хирургической клиники В.П. Шипицына «К вопросу о язве 12-перстной кишки» (1925, т. 3, № 1–2, с. 40–64). Доктор Шипицын, ученик В.Н. Деревенко, являлся известным специалистом по консервативному и оперативному лечению язвенной болезни, в 1918 г. он в Перми даже лечил великого князя Михаила Александровича Романова, страдавшего много лет язвенной болезнью желудка [6]. Основным автором статьи следует считать профессора В.Н. Деревенко, который к 1925 г.

был уже репрессирован, и его имя вычеркивали из списка авторов направляемых в печать статей. Шипицын – ученик Владимира Николаевича, обобщивший вместе с учителем результаты работы клиники за 1920–1923 гг. Материал клиники за указанные годы являлся самым большим в России – 114 больных (74 – с язвой желудка, 40 – с язвой двенадцатиперстной кишки – ДПК), причем все 114 больных были прооперированы. В 1923 г. этот материал был доложен на XV Всероссийском съезде хирургов доктором А.Ф. Славиним, другим учеником В.Н. Деревенко. Доклад готовил сам профессор, но ему поездку в столицу не разрешили из-за его классовой принадлежности (дворянин) и близости к императору Николаю II. Доклад А.Ф. Славина вызвал восторг у участников съезда – ведь это был самый большой материал по язвенной болезни среди всех докладчиков. Достаточно сказать, что в 1913 г. известный профессор Воскресенский защитил докторскую диссертацию, прооперировав только 11 больных с язвенной болезнью.

Главной причиной язвенной болезни В.Н. Деревенко и В.П. Шипицын считали никотин и психическую депрессию. Среди больных преобладали мужчины, составлявшие 90 %. В статье излагается клиника, дифференциальная диагностика язвенной болезни желудка и ДПК. В диагностике использовали определение болевых точек в эпигастриальной области, анализ желудочного сока, лабораторное исследование на скрытую кровь в кале, с 1921 г. – рентгеноскопию желудка с барием. Операции больным язвенной болезнью желудка и ДПК выполняли профессор В.Н. Деревенко, ассистенты В.П. Шипицын и А.Ф. Славин. Однако резекцию желудка выполнял только профессор, он же, а также Шипицын и Славин производили гастроэнтероанастомоз с короткой петлей по Петерсену, при перфоративной язве осуществляли ее ушивание

с прикрытием сальником. Умерли 5 (4,4 %) больных, что по мировым меркам являлось отличным результатом.

В следующем, 4-м, томе «Пермского медицинского журнала» ассистент В.П. Шипицын публикует ещё одну статью по данной проблеме – «К вопросу об острых прободных язвах желудка и 12-перстной кишки» (1926, т. 4, № 1–3, с. 123–132). Перфоративные язвы В.П. Шипицын и его учитель В.Н. Деревенко ушивали шелковыми швами, с тампонадой сальником на ножке; при удовлетворительном состоянии больного дополнительно накладывали гастроэнтероанастомоз.

В этом же 4-м томе, вышедшем в 1926 г., большой интерес вызывают статьи доцента Б.Я. Стрелкова «Пневмоперитонеум и оценка его диагностического значения» (автору удалось диагностировать опухоли и кисты печени, селезенки, почек, брыжейки) (1926, т. 4, № 1–3, с. 133–146), доктора В.И. Аммосовой-Стрелковой «К казуистике гигантских опухолей» (описание операции удаления у 36-летней пермячки кисты яичника, вмещавшей 20 л жидкости и заполнявшей весь живот, рис. 3) (1926, т. 4, № 1–3, с. 117–121), доктора И.В. Корсакова «К вопросу о раке в молодом возрасте» (1926, т. 4, № 1–3, с. 210–216). Из последней статьи становится известно, что за 45 лет, с 1879 по 1923 г., в Пермской губернской больнице (ныне Пермская краевая клиническая больница) пролечено 1095 раковых больных, в том числе семеро имели возраст от 16 до 25 лет. Таким образом, случаев рака в Пермской губернии тогда было немного (всего 24,3 случая в год на всю губернию).

Основной операцией в хирургических отделениях Перми тогда была герниопластика. В Пермской губернской больнице в 1920-х гг. ежегодно выполняли 91,2 операции герниопластики. При паховых грыжах оперировали преимущественно по способам Бассини и Жирара. Поскольку в городе при-

менялся тяжелый физический труд, большой проблемой являлся рецидив грыж, который составлял в губернской больнице 8,7 %. Эти сведения узнаем из статьи ассистента В.Н. Шубина «К вопросу об отдаленных результатах грыжесечений» (1926, т. 4, № 1–3, с. 160–169).

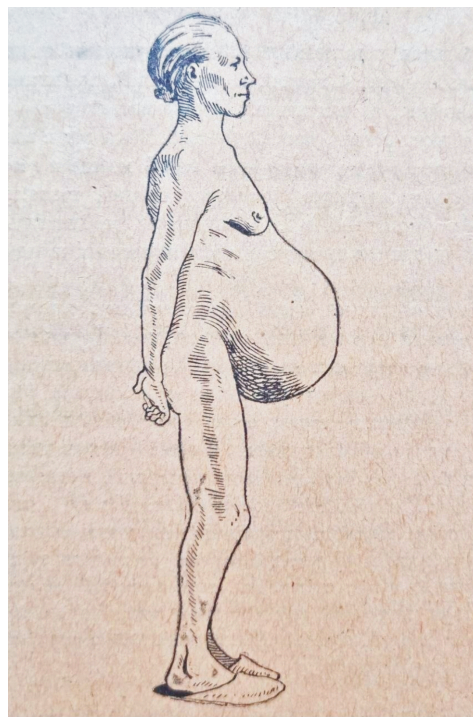


Рис. 3. Женщина с гигантской кистой яичника, вмещавшей 20 л жидкости («Пермский медицинский журнал», 1926, т. 4, № 1–3, с. 120)

В те далекие времена в третичный период сифилиса многие лишались носа. Знаменитым являлся ассистент клиники госпитальной хирургии А.А. Вечтомов, который занимался ринопластикой. Безносые устремлялись к нему со всей губернии. Доктор Вечтомов творил чудеса. Это видно из его статьи «Пересадка кожного лоскута на тонкой трубчатой ножке как метод пластики при полной недостатке нижней части носа» (1926, т. 4, № 1–3, с. 147–153). Из кожи плеча формировался филатовский стебель, кото-

рый затем переносился на недостающую часть носа; затем из кожного стебля кудесник Вечтомов формировал новый нос (рис. 4).



Рис. 4. Ринопластика по методу А.А. Вечтомова («Пермский медицинский журнал», 1926, т. 4, № 1–3, с. 152)

Удивительно, но в то далекое время в Перми уже выполняли сложные пластические операции по восстановлению семенных путей, которые и сейчас-то считаются невероятно трудными. Это следует из статьи А.П. Соколова «К вопросу об операции по способу Разумовского при туберкулезе придатка яичка» (1926, т. 4, № 1–3, с. 190–197). Автор статьи, а также его учитель профессор В.Н. Парин выполняли резекцию придатка яичка, пораженного туберкулезом, а затем производили анастомоз между семявыносящим протоком и яичком.

Конечно, невозможно рассказать обо всех статьях по хирургии и урологии, опубликованных в первых томах «Пермского медицинского журнала». Но и уже рассмотренного материала вполне достаточно, чтобы засвидетельствовать высочайший уровень публикаций в этом авторитетном научном медицинском издании. Не случайно в центральной медицинской прессе («Врачебное дело», «Московский медицинский

журнал») отмечалось, что «Пермский медицинский журнал» является «одним из лучших провинциальных периодических изданий» [7].

И сегодня, как и сто лет назад, «Пермский медицинский журнал» достойно продолжает великое дело освещения проблем и научных достижений медицины и здравоохранения, информирования врачей о новых высокоэффективных методах диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Парин В.Н. От редакции. Пермский медицинский журнал 1923; 1 (1–2): 1.
2. Исторические очерки становления и развития хирургической службы Прикамья и хирургических клиник Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (1916–2016). Под ред. М.Ф. Заривчацкого. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та 2016; 265–271.
3. Прохоров А.В. Гангрена Фурнье. Казанский медицинский журнал 2016; 97 (2): 256–261.
4. Давидов М.И., Токарев М.В. Острый гнойный илиопсоит и его отличия от острого паранефрита. Экспериментальная и клиническая урология 2016; 2: 100–105.
5. Комарова Е.А., Липатов К.В., Шевчук А.С. Гнойный илиопсоит: этиопатогенез, диагностика, хирургическое лечение. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2021; 10: 87–91. DOI: 10.17116/hirurgia 202110187
6. Давидов М.И., Перескоков Л.В., Никонова О.Е. История болезни великого князя Михаила Александровича Романова. Анналы хирургии 2019; 24 (6): 443–449. DOI: 10.24022/1560-9502-2019-24-6-443-449.
7. Вагнер Е.А., Шутлов А.А., Болотова М.Ф. Исторические вехи «Пермского медицинского журнала». Пермский медицинский журнал 1994; 11 (1–4): 7–10.

REFERENCES

1. Parin V.N. Ot redakcii. *Permskij medicinskij zhurnal* 1923; 1 (1–2): 1 (in Russian).
2. Istoricheskie oherki stanovleniya i razvitiya xirurgicheskoy sluzhby` Prikam`ya i xirurgicheskix klinik Permskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika E.A. Vagnera (1916–2016). Pod red. M.F. Zarivchatskogo. Perm: Izd-vo Perm. nacz. issled. politexn. un-ta, 2016; 265–271 (in Russian).
3. Proxorov A.V. Gangrena Furn'e. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2016; 97 (2): 256–261. (in Russian).
4. Davidov M.I., Tokarev M.V. Ostryj gnojnyj iliopsoit i ego otlichiya ot ostrogo parane-frita. *Jeksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2016; 2: 100–105 (in Russian).
5. Komarova E.A., Lipatov K.V., Shevchuk A.S. Gnojnyj iliopsoit: etiology. Pathogenesis and surgical treatment. *PirogovRussian Journal of Surgery* 2021; 10: 87–91 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia.202110187>.
6. Davidov M.I., Pereskokov L.V., Nikonova O.E. Case-history of grand duke Mikhail Aleksandrovich Romanov. *Russian Annals of Suogery* 2019; 24 (6): 443–449 (in Russian). DOI: 10.24022/1560-9502-2019-24-6-443-449.
7. Vagner E.A., Shutov A.A., Bolotova M.F. Istoricheskie vexti «Permskogo medicinskogo zhurnala». *Permskij medicinskij zhurnal* 1994; 11 (1–4): 7–10 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 27.10.2023

Одобрена: 10.11.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Давидов, М.И. По страницам первых номеров «Пермского медицинского журнала»: к 100-летию этого авторитетного российского научного издания / М.И. Давидов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 6. – С. 168–178. DOI: 10.17816/pmj406168-178

Please cite this article in English as: Davidov M.I. Reviewing the pages of the first issues of «Perm medical journal»: 100th anniversary of this authoritative russian scientific edition. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 6, pp. 168-178. DOI: 10.17816/pmj406168-178

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2023. Т. XL. № 6

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 18.12.2023. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 18,79. Тираж 200 экз. Заказ № 282.
Свободная цена.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.