



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ**

УНИВЕРСИТЕТ АКАДЕМИКА ВАГНЕРА

1916



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**1' 2024
ТОМ 41**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 41

1'2024

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

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

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

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

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

Входит в базу данных

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



Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

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

Отв. секретарь – И.А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

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

Заместитель главного редактора –

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)

Ответственный секретарь –

И.А. БУЛАТОВА, профессор (Пермь)

Н.В. Исаева, профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, мониторингу и качеству образовательной деятельности вуза (Пермь)

М.М. Падруль, профессор (Пермь)

В.А. Черешнев, профессор, академик РАН, президент Российского научного общества иммунологов (Екатеринбург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

О.Е. Бекжанова, профессор (Ташкент, Узбекистан)

Л.А. Балыкова, профессор, член-корр. РАН (Саранск)

К.А. Бердюгин, доцент (Екатеринбург)

И.В. Бухтияров, профессор, академик РАН (Москва)

А.В. Важенин, профессор, академик РАН (Челябинск)

Т.Н. Василькова, профессор (Тюмень)

Т.А. Гевондян, профессор (Ереван, Армения)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э.С. Горовиц, профессор (Пермь)

С.Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н.М.-Н. Камилова, профессор (Баку, Азербайджан)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор, член Президиума экспертов ассоциации по коморбидной неврологии (Ставрополь)

О.А. Кичерова, доцент (Тюмень)

Ж.Д. Кобалава, профессор, член-корр. РАН (Москва)

Н.А. Козиолова – профессор (Пермь)

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

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю.Л. Мизерницкий – профессор, зам. председателя

Совета по этике Минздрава России (Москва)

В.Ю. Мишланов, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

А.А. Мусина, профессор (Астана, Казахстан)

А.А. Олина, профессор (Москва)

И.О. Походенько-Чудакова, профессор (Минск, Беларусь)

Н.А. Пулина, профессор (Пермь)

В.Е. Радзинский, профессор, член-корр. 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, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)

С.Г. Шулькина, доцент, профессор (Пермь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

О.В. ХЛЫНОВА, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 41

1'2024

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

Founder:

Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"E.A. Vagner Perm State Medical University"
of the Ministry of Health 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 (Perm)

Deputy Editor-in-Chief –

N.B. Astashina, Professor (Perm)

Executive Secretary –

I.A. Bulatova, Professor (Perm)

N.V. Isaeva, Professor, Vice-rector for Regional Healthcare Development, Monitoring and Quality of Educational Activity of the University (Perm)

M.M. Padrul, Professor (Perm)

V.A. Chereshev, Professor, Academician of RAS, Head of Russian Scientific Society of Immunologists (Yekaterinburg)

EDITORIAL COUNCIL:

O.E. Bechzhanova, Professor (Tashkent, Uzbekistan)

L.A. Balykova, Professor, Corresponding Member of RAS (Saransk)

K.A. Berdyugin, Associate Professor (Yekaterinburg)

I.V. Bukhtiyarov, Professor, Academician of RAS, Director (Moscow)

A.V. Vazhenin, Professor, Academician of RAS (Chelyabinsk)

T.N. Vasilkova, Professor, Vice-rector for Educational and Methodological work (Tyumen)

T.A. Gevondyan, Professor (Yerevan, Republic of Armenia)

O.S. Gileva, Professor (Perm)

A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)

E.S. Gorovitz, Professor (Perm)

S.E. Zholudov, Professor (Yekaterinburg)

N.M.-N. Kamilova, Professor (Baku, Azerbaijan)

Yu.V. Karakulova, Professor (Perm)

S.M. Karpov, Professor, member of Presidium of experts of the association of comorbid neurology (Stavropol)

O.A. Kicherova, Associate Professor (Tyumen)

Zh.D. Kobalava, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)

N.A. Koziolova, Professor (Perm)

S.A. Lichachev, Professor (Minsk, Republic of Belarus)

N.N. Malyutina, Professor (Perm)

Yu.L. Mizernitsky, Professor, Deputy Chairman of Council on Ethics of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

V.Yu. Mishlanov, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)

A.A. Musina, Professor (Astana, Kazakhstan)

A.A. Olina, Professor (Moscow)

I.O. Pokhodenko-Chudakova, Professor (Minsk, Republic of Belarus)

N.A. Pulina, Professor (Perm)

V.E. Radzinsky, Professor, 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, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)

T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)

S.G. Shulkina, Associate Professor, Professor (Perm)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Ю. Пронин, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин*
КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕОПТЕРИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
СПОНДИЛОАРТРОЗА, ОСЛОЖНИВШЕГОСЯ
РАЗВИТИЕМ ФАСЕТ-СИНДРОМА
- И.К. Богомолова, В.Н. Перегудова*
ДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
- Е.А. Росюк, А.И. Шорикова, Т.Е. Верба,
И.В. Салимова, А.В. Туреева*
ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
В Г. ЕКАТЕРИНБУРГЕ
- Н.В. Мостова, В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева*
ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:
ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
- В.В. Николенко, И.Н. Прелюс, Е.В. Белкина,
П.А. Николенко, Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая,
А.П. Неболкина, А.М. Бубнов, В.Ю. Тетерин*
ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ БЕЛКОВОГО
ОБМЕНА И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
- А.В. Вазенин, Я.Н. Пахомова, И.В. Пономарева,
Д.А. Циринг, А.О. Рязжкин*
ПРЕДИКТОРЫ ИЗМЕНЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОНГИТУДНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ
- Ю.С. Алиева, Е.Г. Фурман, Е.И. Кондратьева,
Е.В. Лошкова, В.С. Шелудько, В.С. Соколовский,
М.С. Пономарева, Е.А. Хузина, Р.Р. Айшауова*
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ HNP1,
ADRB2 И IL-33 С КЛИНИЧЕСКИМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
- О.С. Гилева, А.Д. Левицкая, О.Е. Бекжанова,
Т.В. Либик, М.Ю. Килина, М.А. Сычева*
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ
БИОДЕГРАДАЦИИ КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ
- Е.В. Южакова, Ж.Г. Шанько, Е.Н. Смирнова*
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО
ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ
В ОТДАЛЕННОМ ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Д.В. Коротовский, С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов*
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И НЕРАЗРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ
АГРЕССИВНЫХ ВАРИАНТОВ ПАПИЛЛЯРНОГО
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ORIGINAL STUDIES

- 5 *A.Yu. Pronin, Yu.V. Karakulova, D.Yu. Sosnin*
THE CONCENTRATION OF SERUM NEOPTERIN IN PATIENTS
WITH SURGICAL TREATMENT OF SPONDYLOARTHRITIS
COMPLICATED BY FACET SYNDROME
- 13 *I.K. Bogomolova, V.N. Peregudova*
DYNAMICS OF FORMATION OF ANTIBODIES
TO SARS-COV-2 AFTER CORONAVIRUS INFECTION
IN CHILDREN
- 24 *E.A. Rosyuk, A.I. Shorikova, T.E. Verba,
I.V. Salimova, A.V. Tureeva*
CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA:
THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM
IN YEKATERINBURG
- 32 *N.V. Mostova, V.V. Kovalev, E.V. Kudryavtseva*
HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY:
PROBLEMS OF CLASSIFICATION, DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
- 42 *V.V. Nikolenko, I.N. Prelous, E.V. Belkina,
P.A. Nikolenko, N.N. Vorobyova, O.N. Sumliyaya,
A.P. Nebolsina, A.M. Bubnov, V.Yu. Teterin*
DYNAMICS OF MAIN MARKERS OF PROTEIN
METABOLISM AND MICROELEMENTS IN PATIENTS
WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION
- 50 *A.V. Vazhenin, Ya.N. Pakhomova, I.V. Ponomareva,
D.A. Tsiring, A.O. Ryazhkin*
PREDICTORS OF CHANGES IN THE COURSE OF BREAST
CANCER: THE RESULTS OF LONGITUDINAL STUDY
- 59 *Yu.S. Alieva, E.G. Furman, E.I. Kondratyeva,
E.V. Loshkova, V.S. Sheludko, V.S. Sokolovsky,
M.S. Ponomareva, E.A. Khuzina, R.R. Aishauova*
ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF HNP1,
ADRB2 AND IL-33 GENES WITH CLINICAL MANIFESTATIONS
OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
- 73 *O.S. Gileva, A.D. Levitskaya, O.E. Bekzhanova,
T.V. Libik, M.Yu. Kilina, M.A. Sycheva*
INTEGRATED APPROACH TO THE STUDY
OF BIODEGRADATION OF COMPOSITE MATERIALS
FOR THE RESTORATION OF HARD DENTAL TISSUES
- 81 *E.V. Yuzhakova, Z.G. Shanko, E.N. Smirnova*
RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES
MELLITUS IN PATIENTS WITH OBESITY IN LATE
POST-COVID PERIOD

LITERATURE REVIEW

- 90 *D.V. Korotovsky, S.V. Sergiiko, S.A. Lukyanov*
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND
UNSOLVED ISSUES IN DIAGNOSIS OF AGGRESSIVE FORMS
OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

И.А. Булатова, А.А. Соболев, И.Л. Гуляева
СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С РАСЧЕТОМ
ИНДЕКСА СТЕАТОЗА

*М.В. Баранова, А.М. Ксенофонтов,
Е.В. Шестак, У.А. Вагуценко*
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИНДУКЦИИ РОДОВ
ОКСИТОЦИНОМ В ТЕЧЕНИЕ 12 ЧАСОВ
(ОПЫТ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА)

*А.А. Долгалева, Д.Ю. Христофорандо, Я.Н. Гарус,
В.Н. Ивенский, А.Н. Бразжникова, О.Ю. Хорев,
Е.А. Булычева, П.Н. Гелетин, З.В. Кереева,
Ю.В. Четурко, О.А. Успенская*
АНАЛИЗ АППАРАТНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ
ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

М.В. Богданьянц, Г.М. Минакова
ОБ ОРГАНИЗАЦИИ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ В ПЕРИОД
ПАНДЕМИИ COVID-19

*И.С. Мухачев, А.С. Благоданова,
И.В. Фельдблюм, М.Х. Алыева*
ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СЕРОТИПОВОЙ
СОСТАВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
В ВОИНСКИХ КОЛЛЕКТИВАХ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов,
М.О. Майорова, Г.М. Сресели*
АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТКИ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМОЙ
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

И.П. Рудакова, С.В. Чащина, А.В. Старкова
ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
2-(Н-БУТИЛПИРРОЛИДИН)-N-(2-БРОМФЕНИЛ)-
КАРБОКСАМИДА ГИДРОХЛОРИДА

ПАМЯТНАЯ ДАТА

В.Ю. Мишланов
100-ЛЕТИЕ ПЕРМСКОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ
МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

СОБЫТИЯ

А.С. Благоданова, Ж.А. Ризаев, О.С. Гилева
ГОРИЗОНТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА:
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА, ПРАКТИКА И ОБРАЗОВАНИЕ

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

108 *I.A. Bulatova, A.A. Sobol, I.L. Gulyaeva*
A METHOD OF DIAGNOSING NON-ALCOHOLIC FATTY
LIVER DISEASE WITH THE CALCULATION
OF THE STEATOSIS INDEX

114 *M.V. Baranova, A.M. Ksenofontov, E.V. Shestak,
U.A. Vagushchenko*
PROSPECTS FOR INDUCTION OF LABOR WITH
OXYTOCIN WITHIN 12 HOURS
(PERINATAL CENTER EXPERIENCE)

120 *A.A. Dolgalev, D.Yu. Khristoforando, Ya.N. Garus,
V.N. Ivensky, A.N. Brazhnikova, O.Yu. Kborev,
E.A. Bulychyeva, P.N. Geletin, Z.V. Kerefova,
Yu.V. Chepurko, O.A. Uspenskaya*
ANALYSIS OF HARDWARE METHODS OF TREATMENT
OF PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT
DYSFUNCTION

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

132 *M.V. Bogdanyants, G.M. Minakova*
THE ORGANIZATION OF EMERGENCY MEDICAL CARE
FOR THE CHILDREN'S POPULATION DURING THE COVID-19
PANDEMIC

141 *I.S. Mukhachev, A.S. Blagonravova,
I.V. Feldblyum, M.Kh. Alyeva*
INFLUENCE OF VACCINE PREVENTION ON THE SPREAD
AND SEROTYPE COMPOSITION OF *STREPTOCOCCUS*
PNEUMONIAE IN MILITARY COLLECTIVES

CLINICAL CASE

148 *O.B. Kalinkina, Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov,
M.O. Mayorova, G.M. Sreseli*
ANALYSIS OF A CLINICAL CASE OF MANAGING
A PATIENT WITH INTRAOPERATIVE BLADDER
INJURY

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

154 *I.P. Rudakova, S.V. Chashchina, A.V. Starkova*
STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY
2-(N-BUTYLPYRROLIDINE)-N-(2-BROMOPHENYL)-
CARBOXAMIDE HYDROCHLORIDE

MEMORIAL DATE

162 *V.Yu. Mishlanov*
100TH ANNIVERSARY OF PERM SCIENTIFIC SCHOOL
OF MEDICAL DIAGNOSTICS

EVENTS

168 *A.S. Blagonravova, Zh.A. Rizaev, O.S. Gileva*
HORIZONS OF INTERNATIONAL COOPERATION:
MEDICAL SCIENCE, PRACTICE AND EDUCATION

171 REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED IN THE "PERM MEDICAL JOURNAL"

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.721-002.77-089.168.1-06: 616.8-009.7-07: 616.153-074

DOI: 10.17816/pmj4115-12

КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕОПТЕРИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СПОНДИЛОАРТРОЗА, ОСЛОЖНИВШЕГОСЯ РАЗВИТИЕМ ФАСЕТ-СИНДРОМА

А.Ю. Пронин^{1,2}, Ю.В. Каракулова¹, Д.Ю. Соснин^{1}*

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

²Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Российская Федерация

THE CONCENTRATION OF SERUM NEOPTERIN IN PATIENTS WITH SURGICAL TREATMENT OF SPONDYLOARTHRITIS COMPLICATED BY FACET SYNDROME

A.Yu. Pronin^{1,2}, Yu.V. Karakulova¹, D.Yu. Sosnin^{1}*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Clinical Hospital № 4, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить концентрацию неоптерина сыворотки крови у пациентов до и после хирургического лечения болевого синдрома обусловленного формированием фасеточного синдрома на фоне спондилоартроза.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 52 человека (32 мужчины и 20 женщин), госпитализированных в нейрохирургическое отделение ГKB № 4. Из них 26 пациентов со спондилоартрозом,

© Пронин А.Ю., Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю., 2024

тел. +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Пронин А.Ю. – соискатель кафедры неврологии и медицинской генетики, врач отделения нейрохирургии, ORCID: 0009-0003-9555-8014; Каракулова Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-7536-2060; Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1232-8826].

© Pronin A.Yu., Karakulova Yu.V., Sosnin D.Yu., 2024

tel. +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Pronin A.Yu. – Candidate for a Degree of the Department of Neurology and Medical Genetics, Neurosurgeon, ORCID: 0009-0003-9555-8014; Karakulova Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-7536-2060; Sosnin D.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: 0000-0002-1232-8826].

осложнённым хронической болью, составили основную группу. Сравнительный анализ проводили с пациентами с болевым синдромом при радикулопатии ($n = 26$). Контрольную группу, сопоставимую по возрастному и половому составу, составили 10 человек, проходившие периодический осмотр. Для определения концентрации неоптерина в сыворотке крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (набор Neopterin ELISA, кат. No. 59321; лот ENO230, «IBL», Германия).

Результаты. Между исследованными группами выявлены статистически значимые различия в уровне сывороточной концентрации неоптерина ($p = 0,0016$). Наибольшая концентрация неоптерина отмечена в группе сравнения, где она составила $10,31 \pm 2,02$ нмоль/л, превысив результаты контрольной группы ($p = 0,02256$) и основной ($p = 0,04996$). Через три месяца после хирургического лечения пациентов основной группы медиана содержания неоптерина сыворотки крови снизилась в 1,161 раза ($p = 0,049029$).

Выводы. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния боли на процессы обмена веществ и, в частности, неоптерина.

Ключевые слова. Неоптерин, спондилоартроз, радикулопатия, боль.

Objective. To study the concentration of serum neopterin in patients before and after surgical treatment of pain syndrome caused by the formation of facet syndrome associated with spondyloarthrosis.

Materials and methods. The study involved 52 patients (32 men and 20 women) hospitalized to the neurosurgical department of the City Clinical Hospital No. 4. The main group consisted of 26 patients with spondyloarthrosis complicated by chronic pain associated with facet syndrome. The comparison group ($n=26$) consisted of patients with pain syndrome in radiculopathy. The control group (comparable in gender and age) consisted of 10 people who underwent periodic examination. The concentration of neopterin in blood serum was determined by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA) using the Neopterin ELISA kit (cat. No. 59321; lot ENO230) ("IBL", Germany).

Results. Statistically significant differences in the level of serum neopterin concentration ($p = 0.0016$) were revealed between the studied groups. The highest concentration of neopterin was noted in the comparison group, where it was 10.31 ± 2.02 nmol/l, exceeding the results of the control group ($p=0.02256$) and the main group ($p=0.04996$). Three months after surgical treatment of patients in the main group, the median content of serum neopterin decreased by 1.161 times ($p = 0.049029$).

Conclusion. Further studies to clarify the influence of pain on metabolic processes and neopterin in particular are required.

Keywords. Neopterin, spondyloarthrosis, radiculopathy, pain.

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартроз представляет собой заболевание, проявляющееся дегенеративным поражением межпозвонковых суставов с вовлечением хрящей, костей, связочного аппарата и мышц. Достаточно специфичным симптомом данного заболевания является хронический болевой синдром, усиливающийся при движении, что сопровождается ограничением подвижности, нестойкой утренней скованностью [1; 2]. В ряде случаев причиной развития болевого синдрома при поражении поясничного отдела позвоночника является радикулопатия [3]. Болевой

синдром, связанный с поражением фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника, известен меньше. Его развитие может быть связано с травмой [4; 5], а также с формированием выпота [6].

Формирование спондилоартроза связано со статодинамическими нагрузками, возрастными дегенеративно-дистрофическими процессами в костно-хрящевой ткани, а также с метаболическими нарушениями в организме человека. Описано изменение пула аминокислот плазмы крови при формировании тяжелого хронического болевого синдрома [7]. Определённый интерес представляет исследование сывороточной concentra-

ции не только азотистых соединений, относящихся к аминокислотам, но и к метаболитам обмена нуклеиновых кислот, в частности, производным пуринов и пиримидинов. Одним из метаболитов пуринового обмена, интенсивно изучаемым в последние десятилетия является неоптерин – производное птеринов, синтезирующийся клетками моноцитарно-макрофагального ряда под действием интерферонов [8; 9]. Основной причиной изменения концентрации неоптерина являются заболевания, протекающие с формированием цитотоксического иммунного ответа, особенно инфекционные заболевания, вызванные вирусами, аутоиммунные заболевания и опухолевые процессы [10–13].

Ранее нами была выполнена предварительная оценка концентрации неоптерина в сыворотке крови пациентов с болевым синдромом при спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника до и после лечения [14]. Однако группа обследованных была достаточно гетерогенной и характеризовалась наличием разнообразных сопутствующих заболеваний. Представляется целесообразным исследование более однородной выборки с включением пациентов с болевым синдромом, развившимся на фоне спондилоартроза или при ущемлении корешков спинного мозга.

Цель исследования – проанализировать динамику изменения концентрации неоптерина сыворотки крови у пациентов до и после хирургического лечения хронического болевого синдрома, связанного с формированием фасеточного синдрома на фоне спондилоартроза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов,

приведенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения, по дизайну представляет собой обсервационное одномоментное исследование типа «случай – контроль».

В исследовании участвовали 52 обследованных (32 мужчины и 20 женщин) госпитализированных в нейрохирургическое отделение ГКБ № 4.

Основную группу составили 26 пациентов, госпитализированных по поводу спондилоартроза, осложнённого хронической болью на фоне фасет-синдрома. Учитывая, что эта группа обследованных подвергалась хирургическому лечению, определение сывороточной концентрации неоптерина выполняли дважды: до операции при госпитализации и через шесть месяцев после хирургического лечения. Лечение заключалось в выполнении высокочастотной денервации фасеточных суставов на уровне L4–S1 с обеих сторон.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие болевого синдрома;
- 2) верификация фасеточного синдрома (спондилоартроза) по данным МРТ;
- 3) исключение радикулопатии;
- 4) исключение таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, в стадии декомпенсации;
- 5) нормальные результаты общего анализа крови и общего анализа мочи, а также биохимических исследований крови.

Критерии исключения:

- 1) онкологические заболевания;
- 2) вирусные и инфекционные заболевания в острой фазе или менее 4 недель после выздоровления;
- 3) аутоиммунные заболевания;
- 4) стадия декомпенсации сахарного диабета, гипертонической болезни, заболеваний печени и почек;
- 5) возраст менее 18 лет;
- 6) недееспособность;

- 7) беременность;
8) отказ пациента от участия в исследовании.

Группу сравнения ($n = 26$) составили пациенты с болевым синдромом при радикулопатии.

Контрольную группу составили 10 человек, проходившие периодический осмотр и не предъявлявшие на момент обследования никаких жалоб, а также имеющие нормальные результаты исследования общего анализа мочи, крови и биохимических показателей крови (глюкозы, общего холестерина). Группы были сопоставимы по соотношению полов и возрасту обследованных ($p > 0,05$). Их сравнительная характеристика представлена в табл. 1.

Кровь пациентов забирали путем венепункции в вакуумные пробирки с активатором свертывания. После формирования сгустка пробы центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об./мин с помощью центрифуги «Электрон ЦЛМН-Р-10-02». Оставшиеся после выполнения всех необходимых анализов образцы сыворотки крови отделяли и алиquotировали в микропробирки (Эппендорф – 0,7 мл) и хранили при температуре -20°C до выполнения дальнейших исследований.

Концентрацию неоптерина определяли методом твердофазного иммуноферментно-

го анализа (ИФА) с помощью тест-системы Neopterin ELISA (кат. No. 59321; лот ENO230) (IBL, Германия), чувствительность которой по данным производителя составляла не менее 0,7 нмоль/л. Оптическую плотность проб измеряли на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США). Правильность полученных данных контролировали по результатам измерения двух контрольных образцов, входивших в состав тест-систем. Содержание неоптерина в первом контрольном образце составило 5,48 нмоль/л при допустимом диапазоне результатов 3,5–8,1 нмоль/л, а во втором – 23,34 нмоль/л при допустимом диапазоне 13,6–28,2 нмоль/л.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для полученных в каждой группе данных результатов рассчитывали M – среднюю арифметическую и SD – стандартное отклонение при нормальном распределении признака, и Me – медиану и интерквартильный диапазон (25–75-й перцентили) при ненормальном распределении. Для оценки характера распределения результатов внутри выборки применяли критерий Шапиро – Уилка. Поэтому для дальнейших расчетов использовали методы непараметрической статистики (табл. 2). Так, для сравнения содержания

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

Характеристика пациентов	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
Количество обследованных	26	26	10
Соотношение полов (мужчины/женщины)	15/11	17/9	6/4
Возраст обследованных, лет	$39,35 \pm 6,56$ 38 (35; 44) 27–53	$39,69 \pm 10,9$ 36,5 (31; 47) 20–68	$35,1 \pm 5,59$ 35 (33; 37) 25–46

Примечание: * – в числителе показано среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), в знаменателе – медиана (Me) и интерквартильный диапазон (25 % квартиль; 75 % квартиль), под дробью наибольший и наименьший результаты.

Таблица 2

Концентрация неоптерина (нмоль/л) в исследуемых группах

Характеристика пациентов	Основная группа		Группа сравнения	Контрольная группа
	до операции	после операции		
Количество обследованных, абс.	26	26	26	10
Концентрация неоптерина, нмоль/л	$9,03 \pm 1,39$ 8,87 (7,93; 9,7)	$7,93 \pm 2,36$ 7,64 (6,47; 9,68)	$10,31 \pm 2,02$ 9,82 (8,71; 11,87)	$8,21 \pm 0,85$ 8,21 (7,36; 8,71)
	8,87–13,7	3,19–11,91	8,15–14,89	7,07–9,72
W-критерий Шапиро – Уилка	0,88573 ($p = 0,00762$)	0,96754 ($p = 0,56065$)	0,88409 ($p = 0,00703$)	0,94675 ($p = 0,63022$)
H-критерий Краскела – Уоллиса	H-критерий = 12,86557; $p = 0,0016$ Медианный тест: ($p_{1,3}$) = 0,338734; ($p_{1,2}$) = 0,049955; ($p_{2,3}$) = 0,02256			
Критерий Вилкоксона	$p = 0,049029$		-	-

Примечание: * – в числителе показано среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), в знаменателе – медиана (Me) и интерквартильный диапазон (25 % квартиль; 75 % квартиль), под дробью наибольший и наименьший результаты.

неоптерина в связанных группах применяли критерий Вилкоксона, а для несвязанных между собой групп ($n > 3$) использовали критерий Краскела – Уоллиса. Для последующего сравнения результатов между индивидуальными несвязанными между собой группами применяли медианный тест. Значение уровня статистической значимости, равное или меньшее 0,05, принято за максимально допустимую вероятность ошибки первого рода (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные описательной статистики, характеризующие концентрацию неоптерина в исследованных группах, представлены в табл. 2.

Между исследованными группами выявлены статистически значимые различия в уровне сывороточной концентрации неоптерина (рис. 1).

До лечения при сравнении концентрации неоптерина между пациентами исследованных групп статистически значимое повышение ($p < 0,05$) выявлено в группе срав-

нения у пациентов с радикальным болевым синдромом. Медиана концентрации сывороточного неоптерина в группе сравнения в 1,088 раза превышала содержание неоптерина в основной группе ($p = 0,049955$) и в 1,197 раза данные контрольной группы ($p = 0,02256$) (см. табл. 2). Таким образом, обнаружены статистически значимые различия между группами.

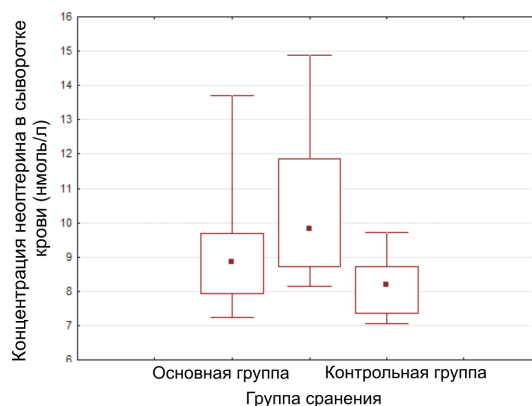


Рис. 1. Концентрация неоптерина (нмоль/л) в сыворотке крови в исследованных группах

После проведения хирургического лечения сывороточная концентрация неоптерина

у пациентов основной группы с фасет-синдромом статистически достоверно уменьшилась ($p = 0,049029$ с использованием критерия Вилкоксона) и приблизилась к показателям контрольной группы (U -критерий Манна – Уитни 114,5; $p = 0,589812$) (рис. 2).



Рис. 2. Концентрация неоптерина (нмоль/л) в сыворотке крови пациентов основной группы после оперативного лечения и контрольной группы

Более высокая концентрация неоптерина в сыворотке крови у пациентов с болевым синдромом на фоне радикулопатии может быть объяснена наличием у пациента нейрогенного воспаления, что сопровождается большим выделением провоспалительных факторов, активирующих антиноцицептивную пуринаргическую систему, в сравнении с болевым синдромом, который формируется на фоне спондилоартроза поясничного отдела позвоночника с развитием фасет-синдрома [15; 16]. Этот механизм, по нашему мнению, может вести к увеличению сывороточной концентрации неоптерина [17; 18]. Прогностическая ценность исследования неоптерина в послеоперационном периоде показана в работах авторов при прогнозировании постхолецистэктомического синдрома¹, а также и при других заболеваниях [19].

¹ Бойко О.В., Кондрашова Ю.В., А.В. Журихин А.В., Бойко В.И. Патент RU № 2498303.

Полученные данные слабо согласуются с предварительными результатами обследования пациентов, перенесших высокочастотную денервацию фасеточных суставов [14]. Однако при более строгом отборе групп и увеличении срока наблюдения до трех месяцев нами обнаружено статистически значимое снижение концентрации неоптерина в сыворотке крови.

Увеличение сывороточной концентрации неоптерина при заболеваниях может играть роль в соматизации симптомов заболеваний внутренних органов [20]. В целом необходимо выполнение дальнейших исследований для выяснения роли и патогенеза воздействия боли на метаболизм тканей и органов.

ВЫВОДЫ

1. Исходная концентрация неоптерина при спондилоартрозах с формированием острого болевого синдрома (фасет-синдрома) статистически достоверно не отличается от результатов обследования контрольной группы ($p = 0,338734$).

2. Эффективное лечение болевого синдрома, обусловленного компрессией нервов в зоне фасеточных суставов при спондилоартрозе, сопровождается статистически достоверным снижением не только болевых ощущений, но и сывороточной концентрации неоптерина ($p = 0,049029$).

3. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния боли на процессы обмена веществ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Колотов Е.Б., Луцик А.А. Сочетание дискогенных болей и рефлекторных синдромов спондилоартроза (диагностика и лечение). Неврологический журнал 2009; 14 (3): 26–28. / Kolotov E.B., Lutsik A.A. Combination

of discogenic pains and reflex syndromes of spondyloarthrosis (diagnosis and treatment). *Neurological Journal* 2009; 14: 3: 26–28 (in Russian).

2. Reed M.L., Golish S.R., Schofferman J. Interdisciplinary care for lumbar Spine disorders. *Orthopaedic Knowledge Update: Spine* 2018; 5: 127–150.

3. Садохва К.А., Головкин А.М. Пояснично-крестцовая компрессионная радикулопатия. *Медицинские новости* 2020; 1 (304): 9–15. / Sadokha K.A., Golovkin A.M. Lumbar-sacral compression radiculopathy. *Medicinskie novosti* 2020; 1 (304): 9–15 (in Russian).

4. Ra I.H., Min W.K. Traumatic bilateral facet dislocation of lumbar spine: "double facet sign". *Spine J.* 2013; 13 (11): 1705–1707. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.07.477

5. Ridley W.E., Xiang H., Han J., Ridley L.J. Shark's fin sign: Unilateral facet joint dislocation. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018; 62: 1: 1: 156. DOI: 10.1111/1754-9485.29_12786

6. Laborie F., Béal C., Sigaux J. Lumbar facet joint effusion. *Joint Bone Spine.* 2023; 90 (3): 105516. DOI: 10.1016/j.jbspin.2022.105516

7. Alexander G.M., Reichenberger E., Peterlin B.L., Perreault M.J., Grothbusen J.R., Schwartzman R.J. Plasma amino acids changes in complex regional pain syndrome. *Pain Res Treat.* 2013; 2013: 742407. DOI: 10.1155/2013/742407

8. Hamerlinck F.F. Neopterin: a review. *Exp Dermatol.* 1999; 8 (3): 167–176. DOI: 10.1111/j.1600-0625.1999.tb00367.x

9. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете. *Успехи биологической химии* 2005; 45: 355–390. / Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin and its restored forms: biological role and participation in cellular immunity. *Advances in biological chemistry* 2005; 45: 355–390 (in Russian).

10. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a Marker for Immune System Acti-

vation. *Current Drug Metabolism* 2002; 3: 175–187. DOI: 10.2174/1389200024605082

11. Каракулова Ю.В., Сексаяев Н.Е., Соснин Д.Ю. Концентрация неоптерина в ликворе у ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением центральной нервной системы. *Лабораторная служба* 2021; 10 (3): 21–27. DOI: 10.17116/labs20211003121 / Karakulova Yu.V., Seksyaev N.E., Sosnin D.Yu. The concentration of neopterin in the cerebrospinal fluid in HIV-infected patients with central nervous system damage. *Laboratory service* 2021; 10 (3): 21–27. DOI: 10.17116/labs20211003121 (in Russian)

12. Berdowska A., Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26 (5): 319–329. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00358.x

13. Huang K., Du G., Wei C., Gu S., Tang J. Elevated serum lactoferrin and neopterin are associated with postoperative infectious complications in patients with acute traumatic spinal cord injury. *Arch Med Sci.* 2013; 9 (5): 865–871. DOI: 10.5114/aoms.2013.38680

14. Пронин А.Ю., Каракулова Ю.В. Динамика показателей неоптерина и NSE в сыворотке крови пациентов с болевым синдромом при спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника до и после проведения высокочастотной денервации фасеточных суставов. *Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры неврологии и медицинской генетики им. В.П. Первушина, Пермь, 21–23 октября 2021 года. Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет* 2021; 148–150. / Pronin A.Yu., Karakulova Yu.V. Dynamics of indicators of neopterin and NSE in the blood serum of patients with pain syndrome with lumbar spine spondyloarthrosis before and after high-frequency denervation of facet joints. *Neurological readings in Perm: Materials of the interregional scientific and practical conference with international par-*

icipation dedicated to the 100th anniversary of the Department of Neurology and Medical Genetics named after V.P. Pervushin, Perm, October 21–23, 2021. Perm: Perm National Research Polytechnic University 2021; 148–150 (in Russian).

15. Mishra A., Agrawal D., Singh P.K. Delayed presentation of post-traumatic bilateral cervical facet dislocation: a series of 4 cases. *Neurol India*. 2014; 62 (5): 540–2. DOI: 10.4103/0028-3886.144454

16. Jain M., Khuntia S., Rao B.P. Neglected Bilateral Facet Dislocation of the Cervical Spine with Intact Neurology: Reduction Technique. *Asian J Neurosurg*. 2020; 15 (3): 773–776. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_27_20

17. Погорелова Е.И., Буданова М.В., Панина О.А. Неоптерин как прогностический фактор течения острых респираторных инфекций. Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 3 декабря 2020 года. Под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. Ч. 1. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова 2020; 310–314. / Pogorelova E.I., Budanova M.V., Panina O.A. Neopterin as a prognostic factor of the course of acute respiratory infections. Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: Collection of scientific papers of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, St. Petersburg, December 03, 2020. Edited by A.V. Silin, L.B. Gaikova. Part 1. St. Petersburg: I.I. Mechnikov

Northwestern State Medical University 2020; 310–314 (in Russian).

18. Giese S.P., Baxter-Parker G., Lindsay A. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? *Antioxidants* (Basel) 2018; 7 (7): 80. DOI: 10.3390/antiox7070080

19. Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Cosin-Sales J., Quiles J., Zouridakis E., Kaski J.C. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004; 1; 93 (5): 627–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.11.035

20. Euteneuer F., Schwarz M.J., Hennings A., Riemer S., Stapf T., Selberdinger V., Rief W. Psychobiological aspects of somatization syndromes: contributions of inflammatory cytokines and neopterin. *Psychiatry Res*. 2012; 30 (195): 1–2: 60–65. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.07.032

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Пронин А.Ю. – сбор данных о пациентах, набор материала, написание текста, статистическая обработка данных (50 %).

Каракулова Ю.В. – идея подготовки статьи, план исследования, редактирование и утверждение окончательного текста статьи (35 %).

Соснин Д.Ю. – выполнение лабораторных исследований (15 %).

Поступила: 30.07.2023

Одобрена: 20.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Пронин, А.Ю. Концентрация неоптерина сыворотки крови у пациентов при хирургическом лечении спондилоартроза, осложнившегося развитием фасет-синдрома / А.Ю. Пронин, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 5–12. DOI: 10.17816/pmj4115-12

Please cite this article in English as: Pronin A.Yu., Karakulova Yu.V., Sosnin D.Yu. The concentration of serum neopterin in patients with surgical treatment of spondyloarthrosis complicated by facet syndrome. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 41, no. 1, pp. 5–12. DOI: 10.17816/pmj4115-12

Научная статья

УДК 616.9-036.1-053.2

DOI: 10.17816/pmj41113-23

ДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ К SARS-CoV-2 ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

*И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова**

Читинская государственная медицинская академия, Российская Федерация

DYNAMICS OF FORMATION OF ANTIBODIES TO SARS-CoV-2 AFTER CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

*I.K. Bogomolova, V.N. Peregoedova**

Chita State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Оценить уровень антител SARS-CoV-2-IgM и SARS-CoV-2-IgG у детей с COVID-19 в острый период и на протяжении одного года наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В проспективном когортном исследовании проанализированы образцы крови на наличие антител класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 от 119 детей в возрасте 11 [10,1; 11,2] лет с COVID-19 в остром периоде (29,4 % бессимптомная, 51,3 % – легкая и 19,3 % среднетяжелая форма), а также определены SARS-CoV-2-IgG в динамике наблюдения за пациентами через один ($n = 55$), 6 ($n = 33$) и 12 ($n = 32$) месяцев от момента выписки из стационара. Уровни поверхностного гликопротеина S SARS-CoV-2, включая рецептор-связывающий домен – RBD, измерялись в различные моменты времени с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень коэффициента позитивности IgM на SARS-CoV-2 изначально оказался отрицательным у 86,6 % детей с COVID-19. Исходная (на момент поступления в стационар) сероконверсия составила 38,7 %, которая увеличилась до 96,7 % через месяц и до 100 % через 12 месяцев соответствующего последующего наблюдения. Не обнаружено статистически значимых различий в отношении персистенции IgG в зависимости от возраста и степени тяжести COVID-19.

Выводы. Коронавирусная инфекция вызывает длительный ответ антител класса IgG к SARS-CoV-2, который сохраняется на протяжении года наблюдения и усиливается к 12 месяцам после инфекции независимо от степени тяжести COVID-19.

Ключевые слова. COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, антитела IgG и IgM, дети.

© Богомолова И.К., Перегоедова В.Н., 2024

тел.: +7 914 494 04 34

e-mail: v.peregoedova@mail.ru

[Богомолова И.К. – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебно-воспитательной работе, заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов; Перегоедова В.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов].

© Bogomolova I.K., Peregoedova V.N., 2024

tel. +7 914 494 04 34

e-mail: v.peregoedova@mail.ru

[Bogomolova I.K. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Medical and Dental Faculties; Peregoedova V.N. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics of Medical and Dental Faculties].

Objective. To estimate the level of antibodies to SARS-CoV-2-IgM and SARS-CoV-2-IgG in children with COVID-19 in acute period and during 1 year period of follow-up after coronavirus infection.

Materials and methods. Blood samples for the presence of IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 were analyzed in 119 children aged 11.0 [10.1; 11.2] with COVID-19 in the acute period (29.4 % asymptomatic, 51.3 % mild and 19.3 % moderate), and SARS-CoV-2-IgG in the dynamics of the follow-up after 1 ($n=55$), 6 ($n=33$) and 12 ($n=32$) months from the moment of discharge from the hospital in a prospective cohort study. The levels of SARS-CoV-2 surface glycoprotein S, including the receptor-binding domain – RBD were measured at different time by using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The level of IgM positive rate for SARS-CoV-2 was initially negative in 86.6 % of children with COVID-19. The original seroconversion (on admission to the hospital) was 38.7 % and it increased to 96.7 % in 1 month and to 100 % in 12 months of observation. There were no statistically significant differences in IgG persistence depending on the age and course of COVID-19.

Conclusions. The new coronavirus infection causes a long-term response of IgG antibodies to SARS-CoV-2 which persists for one year of observation and increases by 12 months after the infection regardless of the severity of COVID-19.

Key words. COVID-19, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, IgG and IgM antibodies, children.

ВВЕДЕНИЕ

Новый человеческий коронавирус SARS-CoV-2 является высококонтагиозным, вызываемое заболевание COVID-19 может привести к значительной заболеваемости и смертности у части пациентов [1]. У детей инфекция SARS-CoV-2 протекает бессимптомно или в легкой форме, однако дети подвержены развитию тяжелых проявлений COVID-19 и связанного с ним постинфекционного мультисистемного воспалительного синдрома [2]. При этом тяжесть COVID-19 коррелирует с величиной иммунного ответа хозяина против SARS-CoV-2, а дети и подростки с легкой или бессимптомной формами коронавирусной инфекции также могут давать сильный и стойкий ответ антител [3].

Лабораторные методы диагностики SARS-CoV-2 преимущественно основаны на обнаружении вирусной РНК в выделениях пациентов методом полимеразной цепной реакции и на выявлении антител (иммуноглобулинов М и G) в сыворотке крови [4].

Иммунный ответ против SARS-CoV-2 играет решающую роль в определении клинического исхода как у взрослых, так и у детей [5]. Иммунитет к SARS-CoV-2, вызванный ес-

тественной инфекцией, вероятно, опосредован комбинацией гуморального и клеточного иммунитета [6]. В исследовании, сравнивающем детей и взрослых, выявили разные иммунные профили при коронавирусной инфекции, коррелирующие с менее тяжелыми исходами у детей [7].

Иммунные факторы защиты от SARS-CoV-2 не идентифицированы, хотя нейтрализующие антитела все чаще признаются в качестве основного медиатора защиты [8].

Исследования тяжелого острого респираторного синдрома (MERS) и ближневосточного респираторного синдрома (SARS) показали, что вирусспецифические антитела обнаружены у 80–100 % пациентов через две недели после появления симптомов [9; 10].

У большинства взрослых при коронавирусной инфекции возникает ответ IgG, который может сохраняться как минимум 12 месяцев [11]. У выздоровевших серопозитивных взрослых имеется до 89 % защиты от повторного заражения тем же штаммом [12]. Напротив, доля детей, инфицированных SARS-CoV-2 с сероконверсией, неизвестна, особенно среди пациентов с бессимптомной или легкой формами COVID-19. У детей также могут быть отчетливые иммунные реакции,

которые модулируют клиническую тяжесть [7]. Ранее существовавшие антитела к сезонным коронавирусам человека также могут способствовать защите детей от SARS-CoV-2 на определенном уровне [13]. Многие аспекты врожденного и адаптивного иммунного ответа у детей еще не полностью охарактеризованы из-за ограниченного количества исследований в этой популяции. Гуморальный ответ на SARS-CoV-2 остается плохо изученным, при этом хорошо описан в клинических испытаниях иммунологический ответ на вакцины, а характеристика и устойчивость сероконверсии неясны, данные об уровнях IgG после COVID-19 в динамике наблюдения ограничены.

Цель исследования – оценить уровень антител SARS-CoV-2-IgM и SARS-CoV-2-IgG у детей с COVID-19 в острый период и на протяжении одного года наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном когортном исследовании приняли участие 119 детей с COVID-19 из ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы, которая на момент выполнения работы являлась единственным моностационаром, принимавшим пациентов с коронавирусной инфекцией на территории Забайкальского края.

Для контроля распространения коронавирусной инфекции государственными органами приняты превентивные меры и даны рекомендации о госпитализации всех детей с COVID-19, включая бессимптомные формы, для соблюдения социальной дистанции между людьми и предотвращения распространения вируса SARS-CoV-2.

Критерии включения: возраст 0–17 лет, положительный результат на SARS-CoV-2, наличие согласия родителей/детей на уча-

стие в исследовании. Критерии не включения: дети старше 17 лет, отрицательный результат теста на выявление SARS-CoV-2, отказ родителей (законных представителей) или детей на участие в исследовании.

Диагноз COVID-19 основан на критериях согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 1 от 24.04.2020).

Демографические данные, информация о положительных ПЦР-тестах на SARS-CoV-2, анамнезе заболевания, сопутствующей патологии, наследственности собраны из электронной базы историй болезни.

Все включенные случаи подтверждены полимеразной цепной реакцией с использованием мазков из носа и ротоглотки. В период проведения исследования детям и подросткам вакцинация против COVID-19 не проводилась. За время наблюдения повторных инфекций не зарегистрировано.

Форма тяжести коронавирусной инфекции у 35 (29,4 %) детей классифицирована как бессимптомная, но с положительным тестом на SARS-CoV-2 (I группа), у 61 (51,3 %) ребенка – как легкая (II группа), 23 (19,3 %) пациента находились в среднетяжелом состоянии (III группа). Медиана возраста детей составила 11 [10,1; 11,2] лет, 53,8 % из обследованных мальчики. Дополнительно детей разделили по возрасту: 1-я подгруппа – 0–6 лет ($n = 21$), 2-я подгруппа – 7–17 лет ($n = 98$).

Чтобы проанализировать напряженность гуморального иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции, определены SARS-CoV-2-IgG в динамике наблюдения за пациентами через один ($n = 55$), 6 ($n = 33$) и 12 ($n = 32$) месяцев от момента выписки из стационара.

Образцы крови для исследования отобраны в течение 48 ч от момента госпитализа-

ции у всех 119 детей и протестированы на наличие антител класса IgM и IgG к поверхностному гликопротеину S SARS-CoV-2, включая рецептор-связывающий домен (RBD) в сыворотке крови. Исследование проведено с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (фирма АО «Вектор-Бест», Новосибирская область) в соответствии с инструкциями производителя. Уровни антител выражали в S/CO (Signal/Cut-off) – сигнал/критическое значение, результаты $> 1,1$ S/CO считались положительными, $> 0,8$ S/CO и $< 1,1$ S/CO – сомнительными, $< 0,8$ S/CO – отрицательными.

Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании получено от участников старше 15 лет или родителей (законных представителей) детей в возрасте до 15 лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол № 101 от 15.04.2020). Работа проведена в соответствии с Кодексом этики (Хельсинкская декларация).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics

Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США). Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q_1 ; Q_3), категориальные переменные – как абсолютные значения и проценты (%). Оценка вариаций уровней изучаемых маркеров в сыворотке крови между двумя независимыми группами осуществлялась с помощью критерия Манна – Уитни (U). Межгрупповые различия по одному количественному признаку для сравнения трех и более независимых групп проанализированы с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису (H). Статистическая значимость различий при парных сравнениях между зависимыми выборками оценивались с применением критерия Уилкоксона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Серологическое тестирование на SARS-CoV-2 при поступлении в стационар в большинстве (86,6 %) случаев продемонстрировало отсутствие ответа антител IgM у детей с COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Уровень коэффициента позитивности SARS-CoV-2-IgM и SARS-CoV-2-IgG в зависимости от формы тяжести COVID-19 у детей разного возраста при поступлении

Форма тяжести COVID-19	Уровень КП* IgM, n/ %			Уровень КП IgG, n/ %		
	отрицательный $< 0,8$ S/CO	сомнительный $\geq 0,8$ и $< 1,1$ S/CO	положительный $> 1,1$ S/CO	отрицательный $< 0,8$ S/CO	сомнительный $\geq 0,8$ и $< 1,1$ S/CO	положительный $> 1,1$ S/CO
Бессимптомная, $n = 23$	19/82,6	3/13	1/4,3	15/65,2	0/0	8/34,8
Легкая, $n = 61$	54/88,5	4/6,6	3/4,9	35/57,4	1/1,6	25/40,9
Среднетяжелая, $n = 35$	30/85,7	1/2,9	4/11,4	17/48,6	5/14,3	13/37,1
Всего, $n = 119$	103/86,6	8/6,7	8/6,7	67/56,3	6/5,0	46/38,7

Примечание: * – уровень коэффициента позитивности (КП).

Положительные результаты тестирования на антитела класса IgM к поверхностному гликопротеину S (Spike) SARS-CoV-2 в сыворотке крови обнаружены у 6,7 % пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, из них у 4,3 % – с бессимптомной, у 4,9 % – с легкой и у 11,4 % – со среднетяжелой формой заболевания.

Сeropревалентность (положительные антитела IgG к SARS-CoV-2) на момент госпитализации составила 38,7 %. Не имели антител IgG 56,3 % пациентов с положительной ПЦР на SARS-CoV-2, сомнительные результаты зафиксированы у 5 % детей. Обнаружено, что 34,8 % пациентов первой, 40,9 % второй и 37,1 % детей третьей группы дали положительный результат на SARS-CoV-2-IgG.

Медиана уровня SARS-CoV-2-IgM при бессимптомной форме коронавирусной инфекции составила 0,37 [0,35; 0,55] S/CO и соответствовала значениям при легкой (0,27 [0,27; 0,56] S/CO; $p = 0,533$) и средней степени тяжести COVID-19 (0,28 [0,27; 0,73] S/CO; $p = 0,661$). Бессимптомное течение инфекции SARS-CoV-2 характеризовалось сывороточной концентрацией IgG, равной 0,41 [0,39; 2,86], и не отличалось от показателей при легкой (0,49 [0,37; 2,99] S/CO; $p = 0,439$) и среднетяжелой (0,75 [1,76; 3,14] S/CO; $p = 0,551$) формах. Не установлено статистической разницы в содержании IgM и IgG между пациентами II и III групп ($p = 0,734$ и $p = 0,894$ S/CO соответственно).

Титры антител в зависимости от формы тяжести коронавирусной инфекции у детей разного возраста представлены в табл. 2. Результаты исследования показали повышение титра антител IgG к SARS-CoV-2 у пациентов в возрастной группе 0–6 лет со среднетяжелой формой COVID-19, по сравнению с уровнем при бессимптомной и легкой формах заболевания, при этом не отмечено статистически значимых различий содержания

антител класса IgM и IgG в зависимости от возраста детей и формы тяжести заболевания ($p > 0,05$). Так как не установлено статистически значимых различий в уровне антител класса IgM и IgG у детей разного возраста, дальнейшее динамическое наблюдение исследуемых групп проводилось среди детей в возрасте 0–17 лет.

Медиана уровня SARS-CoV-2-IgG при динамическом наблюдении через месяц после перенесенной коронавирусной инфекции составила 9,55 [8,15; 10,90], что статистически значимо выше в 12 раз аналогичных данных в острый период (0,81 [0,79; 3,74]; $p = 0,000$). К 6-му месяцу от даты выписки из стационара уровень IgG к SARS-CoV-2 оказался 10,38 [8,97; 10,25], что статистически значимо выше, чем при первом исследовании (0,92 [0,87; 2,48]; $p = 0,000$).

Доля серопозитивных пациентов (IgG к SARS-CoV-2) достигла максимальных (100 %) значений – 10,12 [8,63; 10,34] – при их определении через 12 месяцев, по сравнению с результатами, полученными через один и 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции (96,4 и 96,9 % соответственно, табл. 3).

Серологическое тестирование на COVID-19 продемонстрировало сероконверсию IgG у всех детей через 12 месяцев наблюдения, включая пациентов с бессимптомной формой, тогда как в острый период заболевания SARS-CoV-2-IgG зарегистрирован у 38,7 %.

Известно, что IgM обеспечивают первую линию защиты при вирусных инфекциях, в то время как продукция IgG отстает от IgM и отвечает за долговременный иммунитет и память [14]. Согласно предыдущему отчету о SARS в 2003 г., IgM выявляли в крови пациентов через 3–6 дней после дебюта заболевания, тогда как IgG можно было обнаружить через 8 дней от начала

Таблица 2

**Титры антител при поступлении в зависимости от формы тяжести
коронавирусной инфекции у детей разного возраста**

Ig (S/CO)	Исследуемая группа						Тестовая статистика		
	I, n = 23		II, n = 61		III, n = 35		Краскела – Уоллиса, df = 3	Манна – Уитни	
	0–6 лет, n = 7	7–17 лет, n = 16	0–6 лет, n = 7	7–17 лет, n = 54	0–6 лет, n = 7	7–17 лет, n = 28		сравнение внутри групп	сравнение исследуемых подгрупп
	1	2	3	4	5	6			
IgM	0,49 [0,40; 0,65]	0,30 [0,30; 0,55]	0,27 [0,27; 0,54]	0,27 [0,27; 0,58]	0,50 [0,50; 1,28]	0,28 [0,28; 0,67]	U = 3,45; p = 0,632	U ₁₋₂ = 43,5, p ₁₋₂ = 0,402; U ₃₋₄ = 185,5, p ₃₋₄ = 0,937; U ₅₋₆ = 65,0, p ₅₋₆ = 0,172	U ₁₋₃ = 20,0, p ₁₋₃ = 0,562; U ₁₋₅ = 21,5, p ₁₋₅ = 0,701; U ₃₋₅ = 18,0, p ₃₋₅ = 0,404; U ₂₋₄ = 427,5, p ₂₋₄ = 0,950; U ₂₋₆ = 216,0, p ₂₋₆ = 0,845; U ₄₋₆ = 739,0, p ₄₋₆ = 0,868
IgG	0,44 [0,44; 4,08]	0,37 [0,36; 2,85]	0,31 [0,30; 1,68]	0,49 [0,49; 3,23]	3,30 [3,20; 8,35]	0,69 [0,67; 2,13]	U = 3,90; p = 0,564	U ₁₋₂ = 46,5, p ₁₋₂ = 0,524; U ₃₋₄ = 151,5, p ₃₋₄ = 0,396; U ₅₋₆ = 62,5, p ₅₋₆ = 0,143	U ₁₋₃ = 20,0, p ₁₋₃ = 0,564; U ₁₋₅ = 16,0, p ₁₋₅ = 0,277; U ₃₋₅ = 15,0, p ₃₋₅ = 0,225; U ₂₋₄ = 363,0, p ₂₋₄ = 0,334; U ₂₋₆ = 211,5, p ₂₋₆ = 0,760; U ₄₋₆ = 696,0, p ₄₋₆ = 0,557

Таблица 3

Динамика титра антител SARS-CoV-2-IgG у детей после перенесенного COVID-19

Постковидный срок	Уровень КП Ig G, n/%		
	отрицательный < 0,8 S/CO	сомнительный ≥ 0,8 и < 1,1 S/CO	положительный > 1,1 S/CO
Один мес., n = 55	2/3,6	0/0	53/96,4
6 мес., n = 33	1/3,0	0/0	32/96,9
12 мес., n = 32	0/0	0/0	32/100,0

инфекции [15]. Другие авторы [16; 17], изучающие серопозитивность на антитела к SARS-CoV-2 у детей, сообщили о более низких показателях, чем те, которые обнаружены в нашей работе. Так, A. Rostami et al.

опубликовали метаанализ, в котором установлено, что распространенность антител к SARS-CoV-2 среди населения моложе 19 лет составляет 2,3 % [16]. По данным национального реестра Испании серопозитив-

ность на SARS-CoV-2 выявлена у 12,5 % взрослых и 7,7 % детей [17]. Наше исследование показало, что уровень IgG против SARS-CoV-2 на момент госпитализации уже относительно высок (38,7 %), что согласуется с предыдущим исследованием, в котором обнаружен ранний и высокий уровень ответа IgG против SARS-CoV-2 [18]. Высокая частота положительных IgG на ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 может быть связана с тем, что некоторые пациенты с COVID-19 не имеют симптомов в первые дни после заражения [19]. Согласно данным литературы, у 97,5 % людей симптомы появляются в течение 11,5 сут [20]. Зафиксированная дата начала заболевания может быть позже даты заражения из-за бессимптомного течения, что объясняет высокий уровень IgG в течение первой недели болезни [21].

Длительный иммунный ответ SARS-CoV-2, продемонстрированный в ходе динамического наблюдения за детьми, перенесшими коронавирусную инфекцию, в нашей работе, совпадает с таковым у коронавируса, связанного с SARS-CoV [22]. Исследователи сообщили, что антитела класса IgG непрерывно определялись в течение двух лет у пациентов, выздоровевших от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV [23].

Кроме того, в литературе представлены предыдущие исследования [21; 24; 25], которые подтверждают наши выводы о высоких значениях уровня коэффициента позитивности IgG к SARS-CoV-2. Так, титры антител класса IgG оставались повышенными против белка S и RBD в 96 и 99 % случаев соответственно [24]. У 95,3 % пациентов, включенных в работу К. Li, через пять недель после появления симптомов обнаруживали IgG против SARS-CoV-2 [21]. Iyer et al. обследовали 343 пациентов и показали, что IgG сохранялись в течение 90 дней после появления симптомов [25]. Liguozhu et al. опубли-

ковали информацию о том, что свыше 60 % взрослых через семь месяцев после появления симптомов по-прежнему оставались положительными на IgG независимо от формы тяжести COVID-19 [26]. В исследовании A.L. Whitcombe 96 % пациентов имели анти-S-белковый IgG выше исходного уровня через 4–8 месяцев после заражения [24]. У детей Иркутской области после перенесенной подтвержденной новой коронавирусной инфекции антитела обнаруживались в 66,1 % наблюдений и сохранялись до 10–15 месяцев к нуклеокапсиду и до 15–18 месяцев – к RBD SARS-CoV-2 [27]. Оценка уровней IgG к SARS-CoV-2 после COVID-19 у детей продемонстрировала, что наиболее высокий уровень антител сохранялся в течение 2–4 месяцев после перенесенного заболевания [28].

Таким образом, необходимо более длительное наблюдение за детьми, инфицированными SARS-CoV-2, чтобы установить продолжительность гуморальной защиты в этой популяции. Требуются дальнейшие исследования для выяснения роли долгосрочных гуморальных реакций у детей после заражения SARS-CoV-2 и их связь с защитой от повторных инфекций. Отслеживание динамических изменений SARS-CoV-2-IgG может дать дополнительную информацию для диагностики, мониторинга, прогнозирования COVID-19, разработки новых вакцин.

Выводы

У 6,7 % детей с коронавирусной инфекцией на момент госпитализации обнаружены положительные уровни коэффициента позитивности антител класса IgM к SARS-CoV-2, тогда как общий уровень сероконверсии составил 38,7 %. Дети, перенесшие COVID-19, начиная с первого месяца от

момента выписки из стационара, демонстрируют нарастание количества титра антител SARS-CoV-2-IgG. Большинство детей, инфицированных SARS-CoV-2, сохраняют положительный серологический ответ через шесть месяцев после заражения. Антитела класса IgG к SARS-CoV-2 сохраняются до 12 месяцев после инфекции независимо от степени тяжести COVID-19.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Ravichandran S., Tang J., Grubbs G., Lee Y., Pourbashedi S., Hussaini L., Lapp S.A., Jerri R.C., Singh V., Chabroudi A., Anderson E.J., Rostad C.A., Khurana S. SARS-CoV-2 immune repertoire in MIS-C and pediatric COVID-19. *Nat Immunol.* 2021; 22 (11): 1452–1464. DOI: 10.1038/s41590-021-01051-8.
3. Garrido C., Hurst J.H., Lorang C.G., Aquino J.N., Rodriguez J., Pfeiffer T.S., Singh T., Semmes E.C., Lugo D.J., Rotta A.T., Turner N.A., Burke T.W., McClain M.T., Petzold E.A., Permar S.R., Moody M.A., Woods C.W., Kelly M.S., Fouda G.G. Asymptomatic or mild symptomatic SARS-CoV-2 infection elicits durable neutralizing antibody responses in children and adolescents. *JCI Insight.* 2021; 6 (17): e150909. DOI: 10.1172/jci.insight.150909.
4. Mou D., Feng H., Cao R., Weng X., Zhao L., Yang L., Jin R., Chen W. Profile of specific antibodies to the SARS-CoV-2. *J Med Microbiol.* 2021; 70 (3): 001335. DOI: 10.1099/jmm.0.001335.
5. Petrara M.R., Bonfante F., Costenaro P., Cantarutti A., Carmona F., Ruffoni E., Di Chiara C., Zanchetta M., Barzon L., Donà D., Da Dalt L., Bortolami A., Pagliari M., Plebani M., Rossi P., Cotugno N., Palma P., Giaquinto C., De Rossi A. Asymptomatic and Mild SARS-CoV-2 Infections Elicit Lower Immune Activation and Higher Specific Neutralizing Antibodies in Children Than in Adults. *Front Immunol.* 2021; 12: 741796. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741796.
6. Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K., Tham C.Y.L., Hafezi M., Chia A., Chng M.H.Y., Lin M., Tan N., Linster M., Chia W.N., Chen M.I., Wang L.F., Ooi E.E., Kalimuddin S., Tambyah P.A., Low J.G., Tan Y.J., Bertoletti A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020; 584 (7821): 457–462. DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z.
7. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S., Szabo P.A., Wells S.B., Dogra P., Gray J., Idzikowski E., Stelitano D., Bovier F.T., Davis-Porada J., Matsuoto R., Poon M.M.L., Chait M., Mathieu C., Horvat B., Decimo D., Hudson K.E., Zotti F.D., Bitan Z.C., La Carpia F., Ferrara S.A., Mace E., Milner J., Moscona A., Hod E., Porotto M., Farber D.L. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021; 22 (1): 25–31. DOI: 10.1038/s41590-020-00826-9.
8. Krammer F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat Med.* 2021; 27 (7): 1147–1148. DOI: 10.1038/s41591-021-01432-4.
9. Hsueh P.R., Huang L.M., Chen P.J., Kao C.L. & Yang P.C. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 1062–1066.

10. Park W.B., Perera R.A., Choe P.G., Lau E.H., Choi S.J., Chun, J.Y., Oh M.D. Kinetics of Serologic Responses to MERS Coronavirus Infection in Humans, South Korea. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (12): 2186–2189. DOI: 10.3201/eid2112.151421. (2015).
11. Feng C., Shi J., Fan Q., Wang Y., Huang H., Chen F., Tang G., Li Y., Li P., Li J., Cui J., Guo L., Chen S., Jiang M., Feng L., Chen L., Lei C., Ke C., Deng X., Hu F., Tang X., Li F. Protective humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 persist up to 1 year after recovery. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 4984. DOI: 10.1038/s41467-021-25312-0.
12. Lumley S.F., O'Donnell D., Stoesser N.E., Matthews P.C., Howarth A., Hatch S.B., Marsden B.D., Cox S., James T., Warren F., Peck L.J., Ritter T.G., de Toledo Z., Warren L., Axten D., Cornall R.J., Jones E.Y., Stuart D.I., Screaton G., Ebner D., Hoosdally S., Chand M., Crook D.W., O'Donnell A.M., Conlon C.P., Pouwels K.B., Walker A.S., Peto T.E.A., Hopkins S., Walker T.M., Jeffery K., Eyre D.W. Oxford University Hospitals Staff Testing Group. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021; 384 (6): 533–540. DOI: 10.1056/NEJMoa2034545.
13. Ng K.W., Faulkner N., Cornish G.H., Rosa A., Harvey R., Hussain S., Ulferts R., Earl C., Wrobel A.G., Benton D.J., Roustan C., Bolland W., Thompson R., Agua-Doce A., Hobson P., Heaney J., Rickman H., Paraskevopoulou S., Houlihan C.F., Thomson K., Sanchez E., Shin G.Y., Spyer M.J., Joshi D., O'Reilly N., Walker P.A., Kjaer S., Riddell A., Moore C., Jebson B.R., Wilkinson M., Marshall L.R., Rosser E.C., Radziszewska A., Peckham H., Ciurtin C., Wedderburn L.R., Beale R., Swanton C., Gandhi S., Stockinger B., McCauley J., Gamblin S.J., McCoy L.E., Cherepanov P., Nastouli E., Kassiotis G. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*. 2020; 370 (6522): 1339–1343. DOI: 10.1126/science.abe1107.
14. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020; 92 (9): 1518–1524. DOI: 10.1002/jmv.25727.
15. di Mauro G., Scavone C., Rafaniello C., Rossi F., Capuano A. SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106519. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106519.
16. Rostami A., Sepidarkish M., Leeflang M.M.G., Riabi S.M., Nourollahpour Shiadeh M., Esfandyari S., Mokdad A.H., Hotez P.J., Gasser R.B. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (3): 331–340. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.020.
17. Pollán M., Pérez-Gómez B., Pastor-Barriuso R., Oteo J., Hernán M.A., Pérez-Olmeda M., Sanmartín J.L., Fernández-García A., Cruz I., Fernández de Larrea N., Molina M., Rodríguez-Cabrera F., Martín M., Merino-Amaral P., León Paniagua J., Muñoz-Montalvo J.F., Blanco F., Yotti R.; ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396 (10250): 535–544. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
18. Xu X., Sun J., Nie S., Li H., Kong Y., Liang M., Hou J., Huang X., Li D., Ma T., Peng J., Gao S., Shao Y., Zhu H., Lau J.Y., Wang G., Xie C., Jiang L., Huang A., Yang Z., Zhang K., Hou F.F. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med*. 2020; 26 (8): 1193–1195. DOI: 10.1038/s41591-020-0949-6.
19. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q., Deng H.J., Yuan J., Hu J.L., Xu W., Zhang Y.,

Lu F.J., Su K., Zhang F., Gong J., Wu B., Liu X.M., Li J.J., Qiu J.F., Chen J., Huang A.L. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020; 26 (8): 1200–1204. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6.

20. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J. & Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324: 782–793.

21. Li K., Huang B., Wu M., Zhong A., Li L., Cai Y., Wang Z., Wu L., Zhu M., Li J., Wang Z., Wu W., Li W., Bosco B., Gan Z., Qiao Q., Wu J., Wang Q., Wang S., Xia X. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 6044. DOI: 10.1038/s41467-020-19943-y.

22. Jiang S., Hillyer C., Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol* 2020; 41: 355–359. DOI: 10.1016/j.it.2020.03.007.

23. Cao W.C., Liu W., Zhang P.H., Zhang F., Richardus J.H. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med* 2007; 357: 1162–1163. DOI: 10.1056/NEJMc070348.

24. Whitcombe A.L., McGregor R., Craigie A., James A., Charlewood R., Lorenz N., Dickson J.M., Sheen C.R., Koch B., Fox-Lewis S., McAuliffe G., Roberts S.A., Morpeth S.C., Taylor S., Webb R.H., Jack S., Upton A., Ussher J.E., Moreland N.J. Comprehensive analysis of SARS-CoV-2 antibody dynamics in New Zealand. *Clin Transl Immunology.* 2021; 10 (3): e1261. DOI: 10.1002/cti2.1261.

25. Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A., Kelly M., Becker M., Slater D., Mills R., Teng E., Kamruzzaman M., Garcia-Beltran W.F., Astudillo M., Yang D., Miller T.E., Oliver E., Fischinger S., Atyeo C., Iafrate A.J., Calderwood S.B., Lauer S.A., Yu J., Li Z., Feldman J., Hauser B.M.,

Caradonna T.M., Branda J.A., Turbett S.E., LaRocque R.C., Mellon G., Barouch D.H., Schmidt A.G., Azman A.S., Alter G., Ryan E.T., Harris J.B., Charles R.C. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020; 5: eabe0367. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe0367.

26. Zhu L., Xu X., Zhu B., Guo X., Xu K., Song C., Fu J., Yu H., Kong X., Peng J., Huang H., Zou X., Ding Y., Bao C., Zhu F., Hu Z., Wu M., Shen H. Kinetics of SARS-CoV-2 Specific and Neutralizing Antibodies over Seven Months after Symptom Onset in COVID-19 Patients. *Microbiol Spectr.* 2021; 9 (2): e0059021. DOI: 10.1128/Spectrum.00590-21.

27. Брюхова Д.Д., Дубровина В.И., Киселёва Н.О., Пятидесятникова А.Б., Корытов К.М., Балахонов С.В. Оценка показателей специфического гуморального иммунитета против COVID-19 у детей в период распространения новой коронавирусной инфекции в Иркутской области (2020–2021 гг.). *Acta biomedical scientifica* 2023; 8 (1): 239–246. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.1.24 / Bryukhova D.D., Dubrovina V.I., Kiseleva N.O., Pyatidesyatnikova A.B., Korytov K.M., Balakhonov S.V. Assessment of indicators of specific humoral immune against COVID-19 in children during the distribution of a new coronavirus infection in the Irkutsk region (2020–2021). *Acta biomedical scientifica* 2023; 8 (1): 239–246. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.1.24 (in Russian).

28. Евсеева Г.П., Лазарева М.А., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Сунрун С.В., Тепенёва Р.С., Книжникова Е.В., Галант О.И., Лебедев О.А. Оценка уровня иммунной прослойки к SARS-CoV-2 у детей в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2023; 88: 59–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-59-68 / Evseeva G.P., Lazareva M.A.,

Vlasova M.A., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Galyant O.I., Lebed'ko O.A. Assessment of the level of immune layer to SARS-CoV-2 in children under conditions of novel coronavirus infection COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88): 59–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-59-68.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 11.07.2023

Одобрена: 11.01.2024

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом Богомоллова, И.К. Динамика образования антител к SARS-CoV-2 после перенесенной коронавирусной инфекции у детей / И.К. Богомоллова, В.Н. Перегудова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 13–23. DOI: 10.17816/pmj41113-23

Please cite this article in English as: Bogomolova I.K., Peregudova V.N. Dynamics of formation of antibodies to SARS-CoV-2 after coronavirus infection in children. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 13–23. DOI: 10.17816/pmj41113-23

Научная статья

УДК 618.146

DOI: 10.17816/pmj41124-31

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В Г. ЕКАТЕРИНБУРГЕ

Е.А. Росюк¹, А.И. Шорикова¹, Т.Е. Верба², И.В. Салимова², А.В. Туреева²*

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Российская Федерация

CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN YEKATERINBURG

E.A. Rosyuk¹, A.I. Shorikova¹, T.E. Verba², I.V. Salimova², A.V. Tureeva²*

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg,

² Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Russian Federation

Цель. Выявить частоту цервикальной интраэпителиальной неоплазии среди жительниц г. Екатеринбурга.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ отчетных форм кабинета патологии шейки матки Екатеринбургского перинатального центра в период с января по сентябрь 2022 г. Статистическая обработка осуществлялась с применением описательных методов статистики в программе Excel.

Результаты. За девять месяцев наблюдения было выявлено 255 случаев предраковых заболеваний шейки матки и 7 случаев рака шейки матки, при этом 24 пациентки с впервые выявленной предраковой патологией и 4 с раком шейки матки ранее уже наблюдались у специалиста. Больше всего случаев патологии шейки матки было обнаружено у пациенток старше 40 лет.

Выводы. Наиболее активно направляют пациенток в специализированный кабинет патологии шейки матки женские консультации Верх-Исетского и Ленинского районов. Пациенткам кабинета патологии шейки матки выполняется весь объем лечебно-диагностических мероприятий, но чаще всего осуществляется кольпоскопия – в 27 % случаев. Диспансерная группа пациенток кабинета патологии шейки матки преимущественно представлена женщинами с дисплазией шейки матки 2-й степени (HSIL, CIN II) – 43,5 %.

Ключевые слова. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, биопсия, кольпоскопия, эксцизия.

© Росюк Е.А., Шорикова А.И., Верба Т.Е., Салимова И.В., Туреева А.В., 2024

тел. +7 902 265 63 85

e-mail: elenakdc@yandex.ru

[Росюк Е.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0003-1303-3955, SPIN: 9056-0640; Шорикова А.И. – студентка; Верба Т.Е. – акушер-гинеколог гинекологического отделения; Салимова И.В. – заведующая поликлиникой; Туреева А.В. – заведующая гинекологическим отделением].

© Rosyuk E.A., Shorikova A.I., Verba T.E., Salimova I.V., Tureeva A.V., 2024

tel. +7 902 265 63 85

e-mail: elenakdc@yandex.ru

[Rosyuk E.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrician Gynecologist, ORCID: 0000-0003-1303-3955, SPIN: 9056-0640; Shorikova A.I. – Medical Student; Verba T.E. – Obstetrician gynecologist; Salimova I.V. – Head of the Polyclinic; Tureeva A.V. – Head of the Gynecological Department].

Objective. To determine the frequency of cervical intraepithelial neoplasia among female citizens in Yekaterinburg.

Materials and methods. The retrospective analysis of the report forms of the cervical pathology office in Yekaterinburg Perinatal Center from January to September 2022 was carried out. Statistical data processing was conducted using descriptive statistical methods in the Excel programme.

Results. 255 cases of precancerous cervical diseases and 7 cases of cervical cancer were revealed within 9 months of monitoring, among them 24 patients with precancerous pathology and 4 with cervical cancer had previously been followed up by a specialist. Most cases of cervical pathology were revealed in patients over 40.

Conclusions. The women's consultations of Verkh-Isetsy and Leninsky districts refer patients to the specialized cervical pathology office most actively. Patients of the cervical pathology office are provided with the full range of therapeutic and diagnostic procedures, with colposcopy being most often performed (27 % of cases). The dispensary group of patients of the cervical pathology office is mainly represented by women with cervical dysplasia of the 2nd degree (HSIL, CIN II) – 43.5 %.

Keywords. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, biopsy, colposcopy, excision.

ВВЕДЕНИЕ

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) представляют собой атипическую трансформацию плоскоклеточного эпителия без инвазии в строму и являются предикторами рака шейки матки (РШМ). По данным литературы, у женщин репродуктивного возраста CIN занимают от 10,7 до 38,8 % в структуре гинекологических заболеваний. Кроме того, ряд исследований показывает, что резко выраженная дисплазия шейки матки в 0,2–0,4 % случаев в течение года прогрессирует с развитием карцином [1]. РШМ является четвертым наиболее распространенным раком у женщин во всем мире с оценкой заболеваемости 569 847 случаев и 311 365 смертей согласно последнему отчету Globocan [2]. В Российской Федерации по состоянию на 2018 г. РШМ занимает 5-е место в структуре онкопатологии [1].

Ведущая роль в патогенезе развития CIN и РШМ принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ). В течение жизни ВПЧ инфицируются более 80 % сексуально активных мужчин и женщин. Несмотря на это, большинство инфекций, вызванных ВПЧ шейки матки, проходят спонтанно; тем не менее у меньшей части женщин вирус сохраняется и прогрессирует до дисплазии

шейки матки и рака. Известными факторам риска развития CIN являются: раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, длительное использование комбинированных оральных контрацептивов, курение, наличие микст-инфекций, ассоциированных с вирусом простого герпеса второго типа или вирусом иммунодефицита человека, а также другими инфекциями, передающимися половым путем, бактериальный вагиноз, дисплазия вульвы и заднего прохода в анамнезе [3].

В зависимости от степени поражения тканей CIN можно классифицировать как CIN I (низкодифференцированная неоплазия), CIN II и CIN III (наиболее тяжелая форма). Хотя CIN I может регрессировать, она также может прогрессировать до дисплазии высокой степени и, что еще хуже, до РШМ [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 99 % внутриэпителиальных поражений высокой степени тяжести и инвазивных форм РШМ могут быть обнаружены на ранней стадии с помощью хорошо организованных программ скрининга [4]. ВОЗ одобрил три основных метода: вирусологический, цитологический и визуальный [5]. Цитология шейки матки является предпочтительным методом скрининга РШМ и его предшест-

венников во многих странах, так как является дешевым и доступным тестом. Несмотря на свою высокую специфичность, он обладает низкой чувствительностью. Ложноотрицательные результаты могут быть вызваны неадекватными сбором и фиксацией материала [4]. Двойное окрашивание p16 и Ki67 помогает идентифицировать действительно злокачественные клетки. По сравнению с тестированием на ВПЧ или однократным окрашиванием p16 чувствительность двойного окрашивания при обнаружении CIN II и выше значительно повышается при сохранении той же специфичности. Женщины с ВПЧ+/p16+ были подвержены высокому риску развития CIN III+ после трех лет персистирующей инфекции. Данные крупного итальянского скринингового исследования предполагали немедленное направление на кольпоскопию женщин с ВПЧ 16/18+ в сочетании с двойным окрашиванием положительных тестов p16 и Ki67. Это может снизить частоту ложноположительных результатов тестирования на ВПЧ и позволить эффективно выявлять пациенток с ВПЧ, которым требуется оперативное лечение с целью предотвращения РШМ.

Персистирующая инфекция может привести к интеграции генома ВПЧ в хромосому хозяина, вызывая прекращение нормального жизненного цикла вируса и сверхэкспрессию онкопротеинов E6 и E7 путем метилирования сайтов CpG 5'-C-фосфата-G-3'. Интеграция ВПЧ часто происходит на ранней стадии CIN. Тестирование мРНК E6/E7 на основе ПЦР не только обеспечивает количественную оценку вирусной нагрузки, но и указывает на ее транскрипционную активность, что означает, что тестирование мРНК E6/E7 имеет прогностическую ценность. Это биомаркер значительной дисплазии и РШМ [5]. В 2012 г. Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP)

опубликовало руководство по проведению скрининговых тестов на РШМ и предвестники рака, в котором была введена новая концепция: использование риска прогрессирования рака у пациентки и шансов на выздоровление от ВПЧ в зависимости от возраста и подтипа ВПЧ (ВПЧ-16, ВПЧ-18 и другие штаммы ВПЧ высокого риска) для принятия клинических решений при направлении на кольпоскопию и планировании последующего наблюдения. Эти рекомендации были обобщены в алгоритмах, которые начинались с результатов цитологии. В апреле 2020 г. ASCCP опубликовал руководство 2019 г. по проведению скрининговых тестов на РШМ и предвестники рака, которые требуют полного перехода к принятию решений, основанных на оценке риска, и ориентированные на растущее число доказательств того, что персистирующая ВПЧ-инфекция является ведущей причиной риска развития РШМ. Кольпоскопия теперь рекомендуется при «любой комбинации анамнеза и текущих результатов тестов, дающих 4 % или более вероятность обнаружения CIN III или хуже». Биопсия должна быть нацелена на любое поражение, имеющееся на шейке матки, например, 2–4 прицельные биопсии (т.е. биопсии ткани с аномальным внешним видом или ацетобелым эпителием) в пределах плоскоклеточно-железистого перехода улучшают обнаружение CIN II или других. Прицельные биопсии в 8–12 раз чаще выявляют CIN III и более тяжелые поражения, чем случайные биопсии. Если во время кольпоскопии нет поражений и видимой плоскоклеточной метаплазии, следует рассмотреть случайную биопсию или биоптаты в области плоскоклеточно-железистого перехода для пациентов с наибольшим риском CIN II и более. Когда кольпоскопический слепок является аномальным, следует рассмотреть случайную биопсию в области плоскоклеточно-железистого перехода из неотобранных квадран-

тов, в дополнение к рекомендуемым 2–4 целевым биопсиям. ASCCP не рекомендует проводить случайную биопсию пациентам низкого риска с нормальным кольпоскопическим слепком и отсутствием плоскоклеточной метаплазии (плоскоклеточная метаплазия – нормальное явление, но ее можно спутать с изменениями ацетобелого эпителия) [6].

Выявленные заболевания подвергаются консервативным и хирургическим методам лечения в виде абляции, эксцизии и конизации шейки матки, однако последние могут оказать негативное влияние на фертильность, частоту преждевременных родов, бактериальное инфицирование эндо- и экзоцервикса. Кроме того, было установлено, что у женщин с CIN, подвергшихся хирургическому лечению, риск РШМ всё равно сохранялся. В настоящее время терапевтические меры проводятся дифференцированно в зависимости от стадии поражения эпителия шейки матки и репродуктивных планов женщины [7].

Цель исследования – выявить частоту цервикальной интраэпителиальной неоплазии среди жительниц г. Екатеринбург.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели провели ретроспективный анализ отчетных форм кабинета патологии шейки матки Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ) в период с января по сентябрь 2022 г.

С 16.03.2022 по распоряжению Министерства здравоохранения Свердловской области пациентки с подозрением и установленным диагнозом CIN I–II степени подлежат наблюдению в кабинете патологии шейки матки ЕКПЦ. Врачи женских консультаций г. Екатеринбурга имеют возможность направить пациентку в кабинет для выпол-

нения кольпоскопии, биопсии шейки матки, эксцизии зоны трансформации, конизации шейки матки, полипэктомии, гистероскопии и некоторых других манипуляций. Пациентки с подозрением на CIN III, РШМ подлежат маршрутизации в Областной онкологический диспансер.

После проведения хирургического лечения патологии шейки матки на базе ЕКПЦ пациентки подлежат диспансерному наблюдению в женской консультации по месту жительства.

Статистическая обработка проводилась с применением описательных методов статистики в программе Excel. Применялся критерий Фишера, считались достоверными различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ЕКПЦ в кабинете патологии шейки матки за период с января по сентябрь 2022 г. всего было выявлено 255 случаев предраковых заболеваний и 7 случаев РШМ. При этом 24 пациентки с впервые выявленной предраковой патологией и 4 с РШМ ранее уже наблюдались у специалиста. Первичная патология шейки матки чаще всего встречалась у пациенток старше 40 лет – 93 случая (38 %), реже всего – у пациенток младше 20 лет – 5 случаев (2 %). Не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости CIN у женщин до 40 лет ($p > 0,05$). Зато после 40 лет распространенность предраковых заболеваний достоверно выше, чем у пациенток до 20 лет ($p = 0,017$), с 21 до 25 лет ($p = 0,0017$) и с 26 до 30 лет ($p = 0,017$). Распределение по возрасту пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки представлено на рис. 1.

Самое большое количество случаев заболеваний шейки матки было выявлено в Верх-Исетском районе г. Екатеринбурга – 68, меньше всего случаев патологий шейки в

Октябрьском районе и по Свердловской области – 3 (рис. 2). Районы г. Екатеринбурга, где выявляемость предраковых заболеваний низкая (такие, как Октябрьский и Кировский), имеют полный перечень возможностей (кабинет патологии шейки матки, соответствующее оборудование и обученный персонал) для проведения лечебно-диагностических процедур у женщин с CIN и отправляют пациенток только в исключительно сложных случаях. Остальные районы города пользуются возможностью оказания медицинской помощи в равной степени заинтересованности и необходимости. Согласно приказу о маршрутизации, подлежат оказанию медицинской помощи только пациентки, проживающие на территории г. Екатеринбурга. Этим объясняется небольшой процент пациенток Свердловской области в кабинете патологии шейки матки ЕКПЦ – 1,5 % (3 человека), в сравнении с Верх-Исетским и Ленинским районами г. Екатеринбурга этот показатель достоверно ниже ($p < 0,0001$).

Кировский и Октябрьский районы города направляли значимо реже ($p = 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) пациенток в кабинет патологии шейки матки (в сравнении с Верх-Исетским районом) по причине наличия хорошо оснащенной операционной на базе этих учреждений и высококвалифицированного специалиста акушера-гинеколога.

Среди манипуляций, проведенных в ЕКПЦ за данный период, преобладали (рис. 3): кольпоскопия – 27 % (832), биопсия, эксцизия и конизация шейки матки – 21 % (652), абляционные лечебные процедуры – 20,2 % (619), аргоноплазменная коагуляция шейки матки – 15,5 % (475), ультразвуковая кавитация влагаллица – 14,6 % (450); меньше всего было проведено диатермокоагуляций шейки матки – 0,2 % (4), удалений внутриматочных спиралей и кондилом – 0,1 % (по 2 случая).

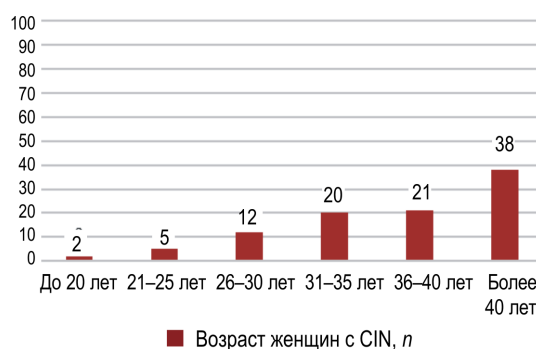


Рис. 1. Распределение пациенток кабинета патологии шейки матки по возрастным группам, %



Рис. 2. Распределение случаев патологий шейки матки, выявленных впервые, по районам г. Екатеринбурга за период с января по сентябрь 2022 г., %



Рис. 3. Манипуляции, проведенные в кабинете патологии шейки матки в ЕКПЦ за период с января по сентябрь 2022 г., %

К концу сентября 2022 г. на диспансерном учете в кабинете патологии шейки матки состояло 258 женщин (рис. 4). Самая многочисленная диспансерная группа – пациентки с CIN II – 43,5 % (112), чуть меньшая по численности группа женщин с CIN I – 28 % (71), пациентки с CIN III составили 17 % (45). По 2,7 % (7) пациенток состояли на диспансерном учете с цервицитом, VIN, РШМ, 2,3 % женщин – с лейкоплакией шейки матки (6). Самые малочисленные диспансерные группы – пациентки с эктопией шейки матки 0,7 % (2) и полипом цервикального канала 0,4 % (1).

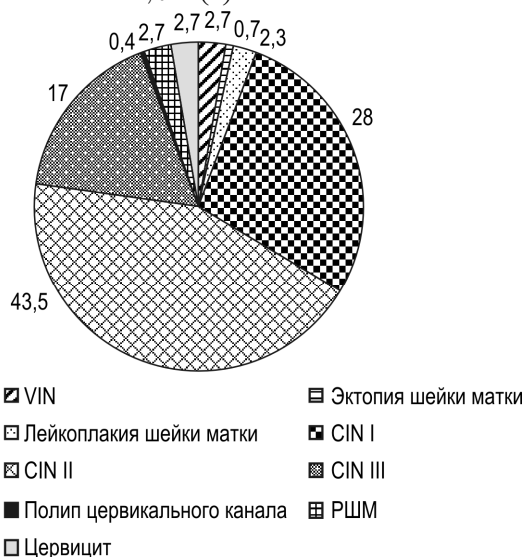


Рис. 4. Распределение пациенток с патологией шейки матки внутри диспансерной группы

Исследование подтвердило данные литературы о высоком проценте CIN (38 %) у пациенток старше 40 лет [1]. Однако также обращает на себя внимание наличие случаев предраковых заболеваний шейки матки у молодых пациенток, и пусть это только 2 % случаев (что в абсолютном значении соответствует 5 пациенткам), но мы понимаем, что в будущем эти женщины остаются в группе риска по развитию РШМ в течение двух лет после проведения хирургического

лечения, у них может быть повышен процент невынашивания беременности (в частности, по причине развития истмико-цервикальной недостаточности), аномалий родовой деятельности (дистоция шейки матки или вторичная слабость родовой деятельности) [8].

Приказ о работе женских консультаций г. Екатеринбурга позволил провести централизацию пациенток с CIN в одном учреждении для проведения полноценной диагностики и адекватного хирургического лечения при необходимости. Все женские консультации мегаполиса направляют пациенток в кабинет патологии шейки матки согласно приказу. При этом мы видим, что в городском учреждении (ЕКПЦ) стали появляться пациентки с CIN, проживающие на территории Свердловской области (1,5 %). В настоящее время это лишь малая часть проживающих в этих населенных пунктах, но мы понимаем, что в перспективе может потребоваться формирование аналогичных структур с возможностью централизации специализированной медицинской помощи в кабинетах на территории городов Свердловской области.

Чаще всего предраковые заболевания шейки матки у жительниц г. Екатеринбурга выявляются на стадии CIN II (43,5 %), чуть реже на стадии CIN I (28 %). РШМ был обнаружен в 2,7 % ($n = 7$). Таким образом, полагаем, что основная цель создания кабинета патологии шейки матки на базе ЕКПЦ в мегаполисе достигнута: осуществлена централизация пациенток с CIN, выявление предраковых заболеваний шейки матки на ранних стадиях с целью своевременного лечения и предупреждения развития РШМ [9–11].

Выводы

1. Чаще всего (в 38 % случаев) предраковые заболевания шейки матки выявляются в группе женщин старше 40 лет.

2. Все районы г. Екатеринбурга направляют пациенток в специализированный кабинет патологии шейки матки, особенно активны женские консультации Верх-Исетского и Ленинского районов.

3. Пациенткам кабинета патологии шейки матки выполняется весь объем лечебно-диагностических мероприятий: биопсия, эксцизия и конизация шейки матки – в 21 % случаев, кольпоскопия – в 27 %, абляционные лечебные процедуры – в 20,2 %, аргонно-плазменная коагуляция шейки матки и ультразвуковая кавитация влагалища – 15,5 и 14,6 %; меньше всего было проведено диатермокоагуляции шейки матки – 0,2 % (4).

4. Диспансерная группа пациенток кабинета патологии шейки матки преимущественно представлена женщинами с CIN II – 43,5 %, с CIN I – 28 % и с CIN III – 17 %.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии высокой степени онкогенного риска и рак шейки матки: актуальность проблемы, поиск перспектив (обзор литературы). Проблемы репродукции 2021; 27 (1): 33–38. / *Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I., Grishkina A.A.* High oncogenic risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: the urgency of the problem, the search for prospects. *Russian Journal of Human Reproduction* 2021; 27 (1): 33–38 (in Russian).

2. Curty G., de Carvalho P.S., Soares M.A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int. J. Mol.* 2020; 21: 222. DOI: 10.3390/ijms21010222

3. Gardella B., Pasquali M.F., La Verde M., Cianci S., Torella M., Dominoni M. The Complex

Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (13): 7174. DOI: 10.3390/ijms23137174

4. Fonseca F.V., Cordeiro M.V.G., Pozza A.C., Maestri C.A. Cervical Intraepithelial Neoplasia: Analyzing the Disease Present Exclusively in the Endocervical Canal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022; 44 (4): 385–390. DOI: 10.1055/s-0042-1743102

5. Fan Y., Meng Y., Yang S., Wang L., Zhi W., Lazare C., Cao C., Wu P. Screening of Cervical Cancer with Self-Collected Cervical Samples and Next-Generation Sequencing. *Dis Markers.* 2018; 14: 4826547. DOI: 10.1155/2018/4826547

6. Burness J.V., Schroeder J.M., Warren J.B. Cervical Colposcopy: Indications and Risk Assessment. *Am Fam Physician.* 2020; 102 (1): 39–48. PMID: 32603071

7. Нуриманова О.Ю., Хайретдинова А.Э., Росюк Е.А. Структура предраковых заболеваний и рака шейки матки у женщин с бесплодием. Материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов. 2016; 1: 131–134. / *Nurimanova O.Yu., Khayretdinova A.E., Rosyuk E.A.* The structure of precancerous diseases and cervical cancer in women with infertility. Materials of the I International (71 All-Russian) scientific and practical conference of young scientists and students. 2016; 1: 131–134 (in Russian).

8. Ушакова С.В., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С., Л.В. Кешчян Л.В. Особенности заболеваний шейки матки у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога 2017; 2: 13–19. / *Ushakova S.V., Zarochentseva N.V., Menshikova N.S., L.V. Keshchyan L.V.* Features of cervical diseases in pregnant women with a history of habitual miscarriage. *Russian Journal of the obstetrician-gynecologist* 2017; 2: 13–19 (in Russian).

9. Рак шейки матки: клинические рекомендации. 2022. / Cervical cancer: clinical recommendations. 2022 (in Russian).

10. Щекотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В., Шабиева О.Р., Погребнова Л.С., Безматерных С.П., Сапрыкина И.А. Анализ результатов цитологического скрининга шейки матки у лиц, проживающих в Пермском крае. Пермский медицинский журнал 2020; 37 (3): 66–74. / *SHCHekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V., SHabieva O.R., Pogrebnova L.S., Bezmaternykh S.P., Saprykina I.A.* Analiz rezul'tatov citologicheskogo skrininga shejki matki u lic, prozhivayushchih v Permskom krae. *Permskij medicinskij zhurnal* 2020; 37 (3): 66–74 (in Russian).

11. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Ненашева О.Ю., Щекотова А.П., Спирина А.Б. Оценка инфицированности высококанцерогенными типами вируса папилломы человека по данным скрининга. Акушерство и гинекология 2021; 10: 112–117. / *Bulatova I.A., SHEvlyukova T.P., Nenasheva O.Yu., SHCHeko-*

tova A.P., Spirina A.B. Ocenka inficirovannosti vysokokancerogennymi tipami virusa papillomy cheloveka po dannym skrininga. *Akusherstvo i ginekologiya* 2021; 10: 112–117 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Росюк Е.А. – обработка материала, написание статьи, редактирование.

Шорикова А.И. – обработка материала, написание статьи.

Верба Т.Е. – сбор и обработка материала.

Салимова И.В. – сбор и обработка материала.

Туреева А.В. – сбор и обработка материала.

Поступила: 07.08.2023

Одобрена: 05.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современное состояние проблемы в г. Екатеринбурге / Е.А. Росюк, А.И. Шорикова, Т.Е. Верба, И.В. Салимова, А.В. Туреева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 24–31. DOI: 10.17816/pmj41124-31

Please cite this article in English as: Rosyuk E.A., Shorikova A.I., Verba T.E., Salimova I.V., Tureeva A.V. Cervical intraepithelial neoplasia: the current state of the problem in yekaterinburg. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 24–31. DOI: 10.17816/pmj41124-31

Научная статья

УДК 618.3-06

DOI: 10.17816/pmj41132-41

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

Н.В. Мостова^{1*}, В.В. Ковалев², Е.В. Кудрявцева^{1,2}

¹Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург,

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

Российская Федерация

HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY: PROBLEMS OF CLASSIFICATION, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

N.V. Mostova^{1*}, V.V. Kovalev², E.V. Kudryavtseva^{1,2}

¹Clinical and Diagnostic Medical Center «Mother and Child Health Protection», Yekaterinburg,

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Изучение особенностей формирования гипертензивных расстройств при беременности в зависимости от срока и клинической формы на примере популяции Свердловской области.

Материалы и методы. Проведен анализ исходов у 217 беременных среди следующих клинических форм: умеренной и тяжелой преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, что составило 41, 74 и 102 случая соответственно.

Результаты. В группе с тяжелой преэклампсией наблюдался самый высокий процент реализации задержки роста плода (14,6 %) и дети с более низкой массой тела при рождении – 2045 (1640–2650) г. преждевременных родов (63,4 %) и частоты родоразрешения способом операции кесарева сечения (87,8 %). Проведен детальный разбор 28 случаев из категории «гестационная артериальная гипертензия» с манифестацией до 34 недель, который продемонстрировал большие сложности в подходах дифференциальной диагностики данного осложнения беременности не только согласно клиническим формам, но и своевременной постановки диагноза в целом.

© Мостова Н.В., Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., 2024

тел. +7 982 654 48 40

e-mail: mostova-n24@yandex.ru

[Мостова Н.В. (*контактное лицо) – врач, аспирант, ORCID: 0009-0005-0286-9628; Ковалев В.В. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и трансфузиологии, профессор, ORCID: 0000-0001-8640-8418; Кудрявцева Е.В. – доктор медицинских наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент, ORCID: 0000-0003-2797-1926].

© Mostova N.V., Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V., 2024

tel. +7 982 654 48 40

e-mail: mostova-n24@yandex.ru

[Mostova N.V. (*contact person) – Physician, Post-graduate, ORCID: 0009-0005-0286-9628; Kovalev V.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Hemotransfusion, ORCID: 0000-0001-8640-8418; Kudryavtseva E.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Central Research Laboratory, ORCID: 0000-0003-2797-1926].

Выводы. По результатам сравнительной характеристики не выявлено различий по большинству перечисленных выше показателей между группами с умеренной преэклампсией и гестационной артериальной гипертензией, что лишний раз доказывает необходимость пересмотра существующей клинической классификации и усовершенствования алгоритмов ведения беременности.

Ключевые слова. Преэклампсия, гипертензивные расстройства при беременности, гестационная артериальная гипертензия, HELLP-синдром.

Objective. To study the features of hypertensive disorders formation in pregnancy depending on the period and clinical form on the example of the population of Sverdlovsk region.

Materials and methods. The outcomes of 217 pregnant women with moderate and severe preeclampsia and gestational hypertension were analyzed (41, 74, and 102 cases, respectively).

Results. The severe preeclampsia group had the highest rate of fetal growth restriction (14.6 %), low birth weight -2045 g (1640–2650), preterm delivery (63.4 %), and cesarean delivery (87.8 %). A detailed analysis of 28 cases of gestational hypertension lasting up to 34 weeks was performed. The analysis revealed significant challenges in the differential diagnosis of this pregnancy complication, not only in terms of clinical manifestations, but also in terms of timely diagnosis in general.

Conclusions. The findings of this study spark a debate over the use of severity-based classification in clinical practice, which lessens the doctor's vigilance in milder forms that, however, result in equally serious complications. This raises the question of whether unified tactical approaches should be used in this pathology.

Keywords. Preeclampsia, hypertensive disorders in pregnancy, gestational hypertension, HELLP syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) является патологическим состоянием, которое характеризуется мультисистемным поражением организма беременной женщины и фетоплацентарного комплекса. Классическая картина ПЭ разворачивается во второй половине беременности, реже в послеродовом периоде и проявляется повышением артериального давления у ранее нормотензивных пациенток в сочетании со значительной протеинурией или же вовсе без нее. Преэклампсия не только занимает лидирующие позиции в структуре материнской смертности, повышая риски неблагоприятных перинатальных осложнений, но и имеет отдаленные последствия как для женщины, так и для ребенка в будущем [1–5].

Принято выделять две степени тяжести ПЭ – умеренную и тяжелую, в качестве диагностических критериев, позволяющих различить эти формы, используется уровень артериального давления (АД), степень

выраженности протеинурии, а также наличие или отсутствие клинических и/или лабораторных проявлений полиорганной недостаточности. В качестве последнего выделяется клинический вариант тяжелого течения преэклампсии в виде HELLP-синдрома. Аббревиатура, известная каждому акушеру-гинекологу, включает в себя: H – hemolysis (гемолиз), EL – elevated liver enzymes (повышение уровня печеночных ферментов), LP – low platelets (снижение уровня тромбоцитов). По данным мировой литературы общая распространённость данного патологического состояния при беременности находится в диапазоне 0,2–0,9 %, а в качестве симптомокомплекса, дополняющего клиническую картину преэклампсии, составляет от 4 до 24 % [6; 7]. Такая вариативность статистических данных, вероятно, объясняется различными подходами к классификации гипертензивных расстройств при беременности в разных странах, а также учетом (либо недоучетом) неполных вариантов HELLP-синдрома. При

этом около 1 % беременных с гипертензивными расстройствами имеют шансы прогрессирования данной патологии вплоть до эклампсии. Следует отметить тенденцию к снижению числа случаев судорожных припадков, ассоциированных с преэклампсией, особенно в развитых странах, что можно связать с использованием клинических протоколов, где обозначена базовая терапия с применением сернокислой магнезии, которая, как известно, является противосудорожным препаратом первой линии [8].

С момента внедрения в рутинную медицинскую практику клинических протоколов, диагностика вышеперечисленных состояний достигла более высокого уровня. Клинические рекомендации включают в себя все общепризнанные аспекты ведения беременности, лечения, маршрутизации пациенток, в том числе в виде схем и алгоритмов, что позволяет врачу быстрее ориентироваться и принимать решение. В настоящее время уже в первом триместре беременности проводится оценка риска преэклампсии и других осложнений беременности из группы «больших акушерских синдромов» с помощью анализа факторов риска, биохимических показателей пренатального скрининга первого триместра и доплерометрии маточных артерий [9; 10]. При определении высокого риска развития преэклампсии, согласно современным клиническим рекомендациям, беременным назначается медикаментозная профилактика ацетилсалициловой кислотой (АСК) и препаратами кальция (в случае низкого потребления кальция беременной) [9]. Доказано, что указанные меры снижают риск развития ПЭ до 34 недель беременности. В то же время в ряде случаев назначение АСК оказывается неэффективным либо высокий риск развития ПЭ не определяется, и ее профилактика не назначается [11]. По-

этому продолжаются научные исследования, направленные как на разработку альтернативных профилактических мер [12], так и новых способов прогнозирования ПЭ и других гипертензивных расстройств при беременности [10; 13; 14].

Большинство классификаций гипертензивных расстройств при беременности включают в себя не только преэклампсию как таковую и вышеперечисленные особенности ее клинического течения (эклампсия, HELLP-синдром), но и такие нозологии, как хроническая, ранее существовавшая артериальная гипертензия (АГ) и гестационная (обусловленная беременностью) АГ, возникшая после 20 недель беременности [9]. При этом данные патологические состояния могут сложно сочетаться, усугубляя клинические проявления основной нозологии, каковой является преэклампсия. В клинической практике нередко встречается гипертензия «белого халата» и транзиторная гипертензия, обусловленная эмоциональным состоянием беременной, их дифференциальная диагностика имеет принципиально важное значение и представляется непростой задачей.

Цель исследования – изучение особенностей формирования гипертензивных расстройств при беременности в зависимости от срока и клинической формы на примере популяции Свердловской области

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования по стратификации рисков прогнозирования гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ) среди 1089 беременных выделено 217 пациенток, реализовавших различные формы ГРБ: тяжелую и умеренную ПЭ, а также гестационную АГ. Исходы оценивались ретроспективно на основании анализа элек-

тронной карты беременной Регионального акушерского мониторинга (РАМ) Свердловской области. Исследование получило одобрение локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Рабочая гипотеза в отношении гипертензивных расстройств при беременности подразумевает под собой следующее: чем раньше возникают ГРБ, тем тяжелее форма, тем выше риск осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов [1; 9]. В связи с чем пациенток разделили на три группы, согласно имеющимся формам: тяжелая преэклампсия (ТПЭ) – 41 случай, умеренная преэклампсия (УПЭ) – 74, и гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) – 102, что составило соответственно 3,76; 6,79 и 9,36 % от общего числа беременных, принимавших участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов проведена в программе Excel 2016 (Microsoft, США), StatTech 3.1.6 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. 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. Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ следующих параметров, характеризующих течение беременности и перинатальные исходы: частота реализации задержки роста плода (ЗРП), преждевременных родов (ПР), кесарева сечения (КС), а также средний вес новорожденного, результаты представлены на рис. 1.

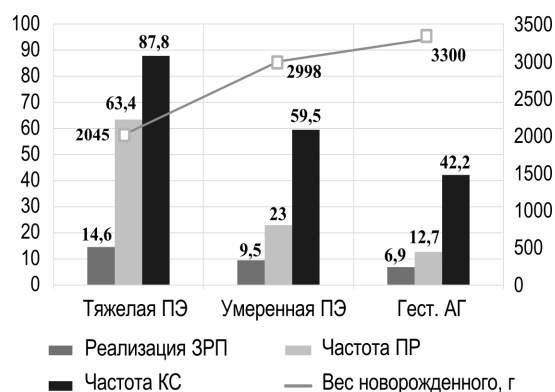


Рис. 1. Характеристика оцениваемых показателей в группах ГРБ

Как видно из представленного графика, наименьший средний вес новорожденного (Me (Q_1 – Q_3)) наблюдался в группе с тяжелой преэклампсией – 2045 г (1640–2650), а наибольший в группе ГАГ – 3300 г (2992–3668), что является ожидаемым результатом, подтвержденным статистически значимым различием при сравнении трех групп ($p < 0,001$).

При этом следует обратить внимание, что частота реализации ЗРП была наиболее высокой у беременных с ТПЭ, наиболее низкой в группе с ГАГ, но различия были статистически не значимы. При сравнении тяжелой и умеренной ПЭ $p = 0,540$ (ОШ = 0,609; 95 %: 0,190–1,953), УПЭ и ГАГ $p = 0,580$ (ОШ = 0,705; 95 %: 0,236–2,105), ТПЭ и ГАГ $p = 0,196$ (ОШ = 0,430; 95 %: 0,135–1,367).

Шансы наступления преждевременных родов в группе УПЭ были в 5,8 раза ниже, по

сравнению с таковыми в группе ТПЭ, что явилось статистически значимым показателем ($p < 0,001$, ОШ = 0,172; 95 %: 0,075–0,397), и ожидаемо ниже в группе ГАГ, а именно в 11,8 раз ($p < 0,001$, ОШ = 0,084; 95 %: 0,036–0,199). Несмотря на тот факт, что шансы наступления преждевременных родов в группе ГАГ были в 2 раза ниже в сравнении с таковыми в группе УПЭ, следует отметить, что статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p = 0,075$, ОШ = 0,490; 95 %: 0,221–1,085).

При оценке способа родоразрешения лидирующие позиции занимала операция кесарева сечения, частота которой в группе ТПЭ равнялась 36 (87,8 %) и несколько меньшее количество отмечалось в группе УПЭ – 44 (59,5 %), тогда как у пациенток с ГАГ она составила 43 (42,2 %). Между двумя последними группами не выявлено статистически значимых различий в способе родоразрешения ($p = 0,101$).

По большинству оцениваемых показателей не было обнаружено существенной разницы между двумя такими состояниями, как ГАГ и УПЭ. Может ли это говорить о сложностях дифференциальной диагностики, а также о гипердиагностике в акушерстве или, наоборот, недооценке имеющегося статуса? С тех пор как протеинурия не является обязательной составляющей симптомокомплекса «преэклампсия», дифференциальная диагностика этих двух состояний представляется нецелесообразной, так как гестационная артериальная гипертензия естественным образом входит в понятие «преэклампсия».

Приводя в пример критерии гестационной АГ, авторы вышедшего в свет в 2020 г. клинического протокола по ведению пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности под эгидой ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) делают акцент на ее схожести

с преэклампсией без осложнений и не отмечают существенных отличий в наблюдении за такими пациентками. Здесь же подчеркивается серьезное влияние ГАГ на перинатальные исходы, а также приводится в пример статистика, которая демонстрирует, что примерно у половины пациенток с ГАГ в итоге разовьется протеинурия и другие проявления органических дисфункций. Также следует отметить, что пациентки с ГАГ, не сопровождающейся протеинурией, имеют большую вероятность реализации изменений в клинико-лабораторных показателях, которые характеризуют HELLP-синдром и в целом, согласно когортным исследованиям, в их случае беременность чаще завершается преждевременными родами [15; 16].

Классификация ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) разделяет преэклампсию на недоношенную, в случае родов до 37 недель, доношенную – после 37 недель, и послеродовую преэклампсию. Среди современных классификаций также встречается выделение преэклампсии с ранним началом (роды на сроке менее 34 недель), поздним началом (роды на сроке более 37 недель). Но дискуссионным остается вопрос, насколько применима такая классификация в клинической практике, и в то же время классификация, отражающая сроки манифестации ГРБ, крайне полезна для разработки лабораторных диагностических тестов, учитывая различный патогенез ранней и поздней форм преэклампсии [17; 18].

Следующим этапом исследования являлось разделение пациенток, имеющих ГРБ, по сроку манифестации, исходя из чего получены следующие данные: до 34 недель – 53 случая, до 37 недель – 50, после 37 недель – 114, что составило соответственно 23,3; 22 и 50,2 % среди всех беременных с ГРБ, включенных в исследование. Показатели с учетом ранжирования по формам ГРБ представлены на рис. 2.

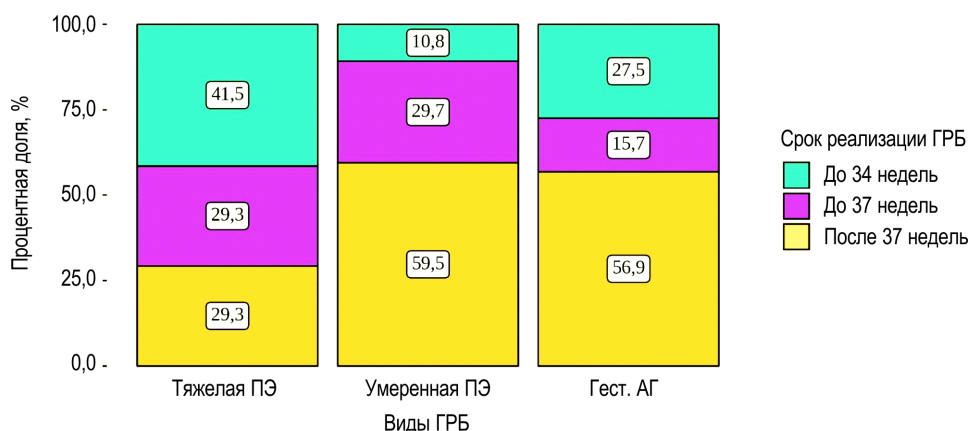


Рис. 2. Ранжирование пациенток по форме и сроку манифестации ГРБ

Исходя из полученных данных, фокус внимания лечащих врачей был смещен на группу пациенток, у которых манифестация ГАГ произошла до 34 недель, что составило 28 случаев (27,5 %) и в целом оказалось даже выше, чем при умеренной ПЭ, где таких пациенток насчитывалось лишь 10,8 %. При детальном изучении 28 карт пациенток с манифестацией АГ до 34 недель и итоговым диагнозом «гестационная артериальная гипертензия» получены следующие данные. У 12 пациенток (42,8 %) имелась запись в амбулаторной карте о подъеме АД в сроке до 20 недель либо указание на периодическое повышение АД до беременности. Это группа беременных, которая, вероятнее всего, должна позиционироваться как имевшая предшествующую беременности «хроническую АГ», возможно, с наложением гестационной гипертензии или преэклампсии, однако такой диагноз в этих и других случаях ГРБ не обозначался. А между тем среди 217 пациенток у 47 (21,7 %) имелись указания на хронические заболевания сердечно-сосудистой системы в виде хронической артериальной гипертензии или гипертонической болезни.

У 17 (60,7 %) пациенток от 2 до 5 раз, согласно дневникам наблюдения, диагноз изменялся или вовсе отсутствовал при сле-

дующей явке по принципу: нет высокого давления – нет диагноза. Среди наиболее популярных вариантов значились следующие заключения: вегетососудистая дистония по гипертоническому или смешанному типу, нейроциркуляторная дистония, ситуационная АГ, АГ вне криза. Данные заключения следует признать некорректными ввиду несоответствия общепринятым критериям диагностики АГ при беременности, что неминуемо ведет к дефектам в тактике лечения, например, несвоевременному назначению гипертензивных препаратов. В ряде случаев практиковалась постановка разного рода неврологических диагнозов, которые в большинстве стран мира и вовсе не используются. Отсутствие положенного лечения – также проблема, возникающая при запоздалой диагностике ранее существовавших хронических форм АГ, где часто должен ставиться вопрос о применении комбинированной антигипертензивной терапии.

У 7 из 28 пациенток (25 %) параллельно с АГ развивались такие осложнения беременности, как ЗРП, тромбоцитопения, зафиксирован один случай антенатальной гибели плода, а также отмечены эпизоды подъема систолического артериального давления до 150–160 мм рт. ст. и диастолического

90–100 мм рт. ст., что ставит под вопрос итоговый диагноз «гестационная АГ».

Практически все предписания, содержащиеся в действующих клинических рекомендациях «Презеклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021), охватывают два состояния: умеренную и тяжелую ПЭ. Однако, как можно заметить и на практике, и в большинстве приоритетных публикаций, диагностика гестационной артериальной гипертензии вызывает наибольшие трудности и массу вопросов, особенно в плане дифференциальной диагностики. Складывается впечатление, что в большинстве случаев заключение «гестационная АГ» смещает фокус бдительности врача в сторону нормального течения беременности, нежели в сторону развития потенциальных осложнений.

Имеющиеся классификации еще не раз будут пересмотрены. Уже сейчас Американское кардиологическое сообщество пересмотрело критерии 1-й стадии АГ, цифры которой теперь равняются 130–139/80–89 мм рт. ст., а не как ранее 140/90 мм рт. ст. [19]. И зарубежные, и отечественные авторы выносят на обсуждение целесообразность разделения ГРБ не только по тяжести, но и по сроку манифестации, такой подход должен улучшить диагностику и обеспечить максимальную своевременность в лечении [17; 20].

В преддверии пересмотра существующих отечественных клинических рекомендаций необходимо усовершенствовать имеющиеся алгоритмы ведения беременности при ГРБ. В частности, четко обозначить показания для консультации кардиолога, проведения суточного мониторинга АД и последующего коллегиального обсуждения полученных результатов, что в эпоху телемедицины не представляется затрудни-

тельным. Руководство Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology) в случае подозрения на транзиторную АГ, или «гипертонию белого халата», рекомендует к применению «внеофисное» измерение артериального давления с целью подтверждения диагноза, подбора терапии, с акцентом на возможность телемедицинских консультаций [19]. Однако такой подход требует обучения пациенток корректному измерению артериального давления дома, поэтому возможно включение в клинические рекомендации универсальной памятки для пациента, где будут обозначены критерии правильного измерения АД.

Ранжирование пациенток по сроку манифестации ГРБ значимо, так как большинство существующих тестов, способных прогнозировать презеклампсию, являются наиболее чувствительными в отношении более ранних форм, поэтому группы риска, обозначенные в результате расчета комбинированного риска в первом триместре, не стоит упускать из внимания.

Выводы

1. Выделение гестационной артериальной гипертензии в качестве самостоятельной формы гипертензивных расстройств при беременности представляется нецелесообразным ввиду отсутствия патогенетических различий с презеклампсией.

2. Прогностически гестационная артериальная гипертензия должна рассматриваться как презеклампсия со всеми вытекающими отсюда последствиями в плане тактики ведения беременности, профилактических и лечебных мероприятий.

3. Материнские и перинатальные исходы при умеренной презеклампсии и гестационной артериальной гипертензии не имеют существенных различий, что является ещё одним аргументом в пользу отсутствия не-

обходимости разграничения этих симптомов.

4. Преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия проявляют сопоставимые тенденции к утяжелению клинических проявлений в течение беременности вплоть до возникновения полиорганных поражений, что требует использования единых тактических подходов, при формировании данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Долгополова Е.Л., Ломова Н.А., Караваяева А.Л., Зубков В.В., Шмаков Р.Г. Тяжелая преэклампсия и задержка роста плода: отдаленные прогнозы для матерей и потомства. *Акушерство и гинекология* 2020; 12: 100–107. / *Dolgopolova E.L., Lomova N.A., Karavaeva A.L., Zubkov V.V., Shmakov R.G.* Severe preeclampsia and fetal growth retardation: long-term prognosis for mothers and posterity. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2020; 12: 100–107 (in Russian).
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С., Гусева Е.В., Агеев М.Б., Коккин А.А. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет. *Акушерство и гинекология* 2021; 4: 64–74. / *Sidorova I.S., Nikitina N.A., Filippov O.S., Guseva E.V., Ageev M.B., Kokin A.A.* Current issues in preeclampsia: a ten-year analysis of maternal mortality. *Akusherstvo i ginekologiya* 2021; 4: 64–74 (in Russian).
3. Brouwers L., van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C., Vogelvan, T.E., Lely A.T., Franx A., van Rijn B.B. Recurrence of preeclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2018; 125 (13): 1642–1654. DOI: 10.1111/1471-0528.15394
4. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. *J Matern Fetal Neonatal Med* 1996; 22 (8): 636–639. DOI: 10.1080/14767050902784171
5. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division, Overview 2023. World Health Organization 2023, available at: www.who.int/publications/i/item/9789240068759
6. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Асланов А.Г., Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Ибрагимов С.М. HELLP-синдром как угрожающее жизни состояние: современные клинические соображения. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2019; 13 (1): 35–42. / *Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Belousova V.S., Aslanov A.G., Bogomazova I.M., Afanasyeva N.V., Samoylova J.A., Ibragimova S.M., Kechina A.M.* HELLP-syndrome as a life-threatening condition: current clinical considerations. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya* 2019; 13 (1): 35–42 (in Russian).
7. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC pregnancy and childbirth* 2009; 9: 8. DOI: 10.1186/1471-2393-9-8
8. Fisel Bartal M., Sibai B.M. Eclampsia in the 21st century. *American journal of obstetrics and gynecology* 2022; 226 (2): 1237–1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.037
9. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Минздрав России. М. 2021; 79.
10. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., Виливцев К.С., Аребьев Э.В., Баязитова Н.Н. Взаимосвязь показателей пренатального скрининга I триместра с риском осложнений беременности. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение* 2020; 8.1 (27): 38–46. / *Kudryavtseva E.V.,*

Kovalev V.V., Baranov I.I., Vshivtsev K.S., Areb'ev E.V., Bayazitova N.N. Correlation of prenatal screening indicators of the 1 trimester with the risk of pregnancy complications. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye* 2020; 8.1 (27): 38–46 (in Russian).

11. Севостьянова О.Ю., Мартиросян С.В., Салимова И.В. Результаты аудита клинического протокола по предупреждению преэклампсии у беременных женщин группы риска в перинатальном центре. *Уральский медицинский журнал* 2020; 6 (189): 34–38. / *Sevost'yanova O.Yu., Martirosyan S.V., Salimova I.V.* Results of the audit clinical protocol for the prevention of preeclampsia in pregnant women of risk group in the perinatal center. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 6 (189): 34–38 (in Russian).

12. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баязитова Н.Н., Миляева Н.М., Каюмова А.В. Анализ эффективности аспирина для профилактики преэклампсии и альтернативные методы профилактики. *Уральский медицинский журнал* 2021; 20 (1): 70–75. / *Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Bayazitova N.N., Milyaeva N.M., Kayumova A.V.* Analysis of the effectiveness of aspirin for the prevention of preeclampsia and alternative methods of prevention. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2021; 20 (1): 70–75 (in Russian).

13. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С. Ранние прогностические маркеры преэклампсии. *Уральский медицинский журнал* 2016; 11 (144): 16–20. / *Dubrovina S.O., Mut-salkhanova Yu.S.* Early predictive markers of preeclampsia. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 11 (144): 16–20 (in Russian).

14. Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы. *Доктор.Ру* 2021; 20 (1): 11–16. / *Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G.* Preeclampsia: the current state of the problem. *Doktor.Ru* 2021; 20 (1): 11–16 (in Russian).

15. Lee-Ann Hawkins T., Brown M.A., Mangos G.J., Davis G.K. Transient gestational hypertension: Not always a benign event. *Pregnancy hypertension* 2012; 2 (1): 22–27.

16. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and gynecology* 2020; 135 (6): 237–260. DOI: 10.1016/j.preghy.2011.09.001

17. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S., Hall D.R., Warren C.E., Adoyi G., Ishaku S. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72 (1): 24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803

18. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W., Estrada-Gutierrez G., Koga K., Francisco R.P.V., Whitehead C., Hyett J., da Silva Costa F., Nicolaides K., Menkhorst E. Pre-eclampsia. *Nature reviews. Disease primers* 2023; 9 (1): 8. DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6

19. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr. Collins K.J., Dennison Himmel-farb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson, K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbigele B., Smit S.C.Jr, Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A., Sr. Williamson D., Wright J.T. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6): 1269–1324. DOI: doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066

20. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. *Рос-*

сийский кардиологический журнал 2020; 25 (4S): 4181. / *Chulkov V.S., Martynov A.I., Kokorin V.A.* Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2020; 25 (4S): 4181 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Н.В. Мостова, В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева – анализ литературы и написание статьи.

Поступила: 27.08.2023

Одобрена: 04.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Мостова, Н.В. Гипертензивные расстройства при беременности: проблемы классификации, дифференциальной диагностики и тактики ведения / Н.В. Мостова, В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 32–41. DOI: 10.17816/pmj41132-41

Please cite this article in English as: Mostova N.V., Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V. Hypertensive disorders in pregnancy: problems of classification, differential diagnosis and management. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 32-41. DOI: 10.17816/pmj41132-41

Научная статья

УДК 616.98: 578.834.1]-07: [612.015.348+614.015.31

DOI: 10.17816/pmj41142-49

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**В.В. Николенко*, И.Н. Прелоус, Е.В. Белкина, П.А. Николенко, Н.Н. Воробьева,
О.Н. Сумливая, А.П. Неболсина, А.М. Бубнов, В.Ю. Тетерин**

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

DYNAMICS OF MAIN MARKERS OF PROTEIN METABOLISM AND MICROELEMENTS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

**V.V. Nikolenko*, I.N. Prelous, E.V. Belkina, P.A. Nikolenko, N.N. Vorobieva,
O.N. Sumlivaya, A.P. Nebolsina, A.M. Bubnov, V.Yu. Teterin**

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

© Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Николенко П.А., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Неболсина А.П., Бубнов А.М., Тетерин В.Ю., 2024

тел. +7 342 236 45 66

e-mail: vvn73@yandex.ru

[Николенко В.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-9505-1569; Прелоус И.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-4194-5783; Белкина Е.В. – ассистент кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0009-0007-6822-398X; Николенко П.А. – врач-ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом рентгенологии, ORCID: 0009-0007-3067-5550; Воробьева Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, ORCID: 0000-0001-5384-5910; Сумливая О.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-0498-4900; Неболсина А.П. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0009-0006-3683-4367; Бубнов А.М. – ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0009-0006-7596-0948; Тетерин В.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0009-0007-2162-8111].

© Nikolenko V.V., Prelous I.N., Belkina E.V., Nikolenko P.A., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Nebolsina A.P., Bubnov A.M., Teterin V.Yu., 2024

tel. +7 342 236 45 66

e-mail: vvn73@yandex.ru

[Nikolenko V.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor of the Department of Infectious Diseases, ORCID ID 0000-0002-9505-1569; Prelous I.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid, ORCID ID 0000-0003-4194-5783; Belkina E.V. – Assistant of the Department of Infectious Diseases, ORCID ID 0009-0007-6822-398X; Nikolenko P.A. – Resident of the Department of Oncology, Radiodiagnosis and Radiotherapy with Course of Radiology, ORCID ID 0009-0007-3067-5550; Vorobyova N.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, ORCID ID 0000-0001-5384-5910; Sumlivaya O.N. – MD, PhD, Professor of the Department of Infectious Diseases, ORCID ID 0000-0003-0498-4900; Nebolsina A.P. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Infectious Diseases, ORCID ID 0009-0006-3683-4367; Bubnov A.M. – Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid, ORCID ID 0009-0006-7596-0948; Teterin V.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, ORCID ID 0009-0007-2162-8111].

Цель. Исследование динамики основных маркеров белкового обмена и микроэлементов у пациентов при новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. На базе Краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021–2022 гг. проведено проспективное клиничко-лабораторное исследование динамики основных маркеров белкового обмена и микроэлементов у 62 пациентов при новой коронавирусной инфекции, осложненной развитием пневмоний со среднетяжелым течением. На 1-й и 14-й дни госпитализации у всех пациентов выполнялись общие клиничко-биохимические исследования, а также определение концентрации общего белка, альбумина, трансферрина, Fe, Zn и Cu. Статистическую обработку результатов проводили с использованием Microsoft Excel 2000 и Statistica 10.

Результаты. Зафиксировано снижение белков висцерального пула, указывающее на их активное потребление и формирование синдрома гиперметаболизма – гиперкатаболизма при среднетяжелом течении инфекции. Выявлен прогрессирующий дефицит Fe и Zn, коррелирующий с наличием жизнеугрожающих осложнений и летальными исходами.

Выводы. Таким образом, течение новой коронавирусной инфекции способствует развитию нарушений обмена веществ, а выявленный дефицит макро- и микроэлементов является предиктором тяжелого течения инфекции.

Ключевые слова. Новая коронавирусная инфекция, маркеры белкового обмена, микроэлементы.

Objective. To study the dynamics of the main markers of protein metabolism and microelements in patients with a new coronavirus infection.

Materials and methods. A prospective clinical and laboratory study of the dynamics of the main markers of protein metabolism and microelements was carried out in 62 patients with a new coronavirus infection complicated by the development of pneumonia with a moderate course on the basis of Perm regional clinical hospital of infectious diseases in 2021–2022. On the 1st and 14th days of hospitalization all patients underwent general clinical and biochemical studies. The concentrations of total protein, albumin, transferrin, Fe, Zn and Cu was also determined. Statistic processing of the results was carried out using Microsoft Excel 2000 and “Statistica 10”.

Results. A decrease in visceral pool proteins was revealed. It indicated their active consumption and formation of hypermetabolism - hypercatabolism syndrome in a moderate course of the infection. A progressive deficiency of Fe and Zn, correlating with life-threatening complications and deaths was revealed.

Conclusions. The course of a new coronavirus infection contributes to the development of metabolic disorders, and the identified deficiency of macro- and microelements is a predictor of a severe course of the infection.

Keywords. New coronavirus infection, markers of protein metabolism, microelements.

ВВЕДЕНИЕ

С начала осеннего сезона текущего года в России наблюдается очередной подъем заболеваемости новой коронавирусной инфекции (НКВИ, COVID-19), что связано с продолжением пандемии, охватившей более 110 стран в мире¹. Согласно официальной статистике, к осени 2023 г. данной патологией переболело более 600 млн жителей Зем-

ли, у 6 млн пациентов зарегистрированы летальные исходы. В Пермском крае в настоящее время также регистрируется сезонный подъем заболеваемости НКВИ². По данным литературы известно, что при различных инфекционных поражениях изменения обмена макро- и микроэлементов, а также неполноценность питания способствуют формированию полиорганной недостаточности, приводящей к наиболее тяжелой

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/recommendations>.

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, available at: <https://59.ru/text/health/2023/07/28/72544472>.

форме системной воспалительной реакции³ [1–3]. Кроме того, ряд научных работ отмечает весомую роль специфических возбудителей (вирусов, бактерий, простейших) в изменениях концентраций микроэлементов и витаминов в динамике течения заболеваний, что способствует нарушениям работы иммунной системы и приводит к необратимым исходам [4–6]. В настоящее время вопросы патогенеза COVID-19, а также вопросы динамики изменений основных маркеров белкового обмена и микроэлементов остаются недостаточно прозрачными. Кроме того, имеются предположения, что изучение концентрации основных белков и микроэлементов поможет проводить качественную корректировку изменений обменных процессов, а своевременное восполнение энергетического дефицита позволит повысить результаты от терапии дыхательной системы на фоне COVID-19⁴ [7].

Цель исследования – изучение динамики основных маркеров белкового обмена и микроэлементов у пациентов при новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021–2022 гг. проведено проспективное клинико-лабораторное обследование 492 пациентов с НКВИ,

осложненной развитием пневмонии со среднетяжелым течением. Группа обследованных включала пациентов от 20 до 75 лет с вирусной пневмонией, подтвержденной рентгенологически или КТ-исследованием, с лабораторной верификацией РНК вируса SARS-CoV-2 молекулярно-биологическим методом (ПЦР) с помощью МАНК, а также соответствовала критериям среднетяжелого течения НКВИ согласно актуальной версии методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование не включали пациентов младше 20 лет, лиц, госпитализированных с декомпенсацией сопутствующих хронических заболеваний, получивших вакцину и беременных женщин. Впоследствии методом механического отбора сформирована группа из 62 человек, которым кроме рекомендованных методов обследования⁵ на 1-й и 14-й дни госпитализации определяли концентрации общего белка, альбумина, трансферрина, а также Fe, Zn и Cu.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием Microsoft Excel 2000 и Statistica 10. Значения показателей для качественных признаков выражали в виде $\% \pm m$, количественных – в виде $Me (Q_1; Q_3)$. Оценку статистической значимости различий проводили с помощью критериев Манна – Уитни и Хи-квадрат, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь величин изучалась с помощью коэффициента парной корреляции r .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных больных варьировался от 20 до 73 лет, в среднем – 58,6 года (54,7; 61,4), мужчины составили $63,0 \pm 6,1 \%$

³ Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких: Клинические рекомендации. Утверждены Президиумом ФАР 8 сентября 2018 г. available at: <http://far.org.ru/recomendationdownload>.

⁴ Практическое руководство по налаживанию питания для лиц с инфекцией SARS-CoV-2 и другие заявления от экспертов Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма Rocco Barazzoni, Stephan CBischoff, Zeljko Krznaric, Matthias Pirlich, Pierre Singer; одобрен Советом ESPEN, available at: https://cardio-web.ru/files/covid19/en/руководство_по_питанию_больных_COVID_19.pdf

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 17. (14.12.2022). 259.

(39 человек), женщины – $37,0 \pm 6,1 \%$ (23). У 19 человек ($30,6 \pm 5,9 \%$) госпитализация была проведена на 1–3-й день заболевания, у 35 ($56,4 \pm 6,3 \%$) – на 4–5-й и у 8 ($13,0 \pm 4,3 \%$) – позднее 6-го дня. Средний койко-день – 22 (19,5; 24,5). На момент госпитализации у 45 человек ($72,5 \pm 5,7 \%$) зарегистрирована сопутствующая патология, причем у 16 ($25,8 \pm 5,6 \%$) сочетанное поражение различных систем. Среди хронических поражений лидировала сердечно-сосудистая система (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, варикозная болезнь, $p < 0,05$), также хроническая патология эндокринной, дыхательной, мочевыделительной и пищеварительной систем (рис. 1). Уровень С-реактивного белка ожидаемо повышался с 55,1 (15,3; 85,6) мг/л на момент госпитализации до 68,9 (52,3; 126,1) мг/л к 14-му дню в стационаре. В результате была подтверждена взаимосвязь высоких концентраций данного белка с тяжестью заболевания ($r = 0,641$; $p < 0,001$), что характеризовалось объемом легочного поражения, распространенностью воспалительной инфильтрации. Количество лейкоцитов, первоначально имевшее невысокие показатели на вторую неделю заболевания, увеличивалось от $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (3,1; 4,3), до $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (3,9; 6,4). При оценке индекса массы тела нормальные показатели зарегистрированы у 27 человек ($43,5 \pm 6,3 \%$), повышенное питание – у 22 ($35,4 \pm 6,1 \%$), ожирение 1-й и 2-й степени – у 9 ($14,6 \pm 4,5 \%$), пониженное питание – у 4 ($6,5 \pm 3,1 \%$). Таким образом, выявленные данные лабораторных показателей соответствовали критериям средней степени тяжести течения COVID-19 на момент госпитализации. Принимая во внимание мнение отечественных авторов, что к факторам риска неблагоприятного исхода НКВИ относится возраст старше 35 лет, наличие хронических заболеваний в анамнезе, отсутствие специфической профилактики,

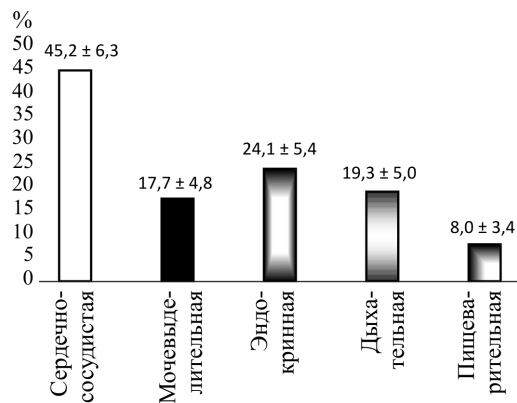


Рис. 1. Сопутствующие поражения систем у пациентов с COVID-19, %

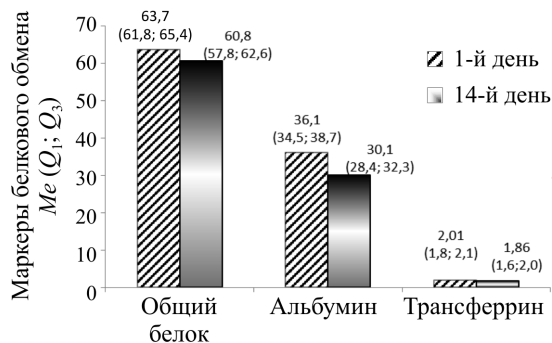


Рис. 2. Динамика уровней маркеров белкового обмена на 1-й и 14-й дни госпитализации Me (Q₁; Q₃)

а также не соответствующая потребностям организма коррективкой нарушений обмена макроэлементов [8–10], дальнейшим этапом нашей работы явилось изучение основных показателей белкового обмена.

У обследованных пациентов концентрация общего белка на момент госпитализации определялась ниже референсных значений, притом, что альбумин и трансферрин регистрировались в пределах нормы (рис. 2). Однако к 14-му дню нахождения в стационаре отмечалось снижение показателей исследуемых нами высокомолекулярных органических веществ, указывая на их высокое потребление макроорганизмом при НКВИ и отсутствие быстрого восполнения, притом, что в стационаре все пациенты получали тра-

диционный больничный стол. Выявленная к 14-му дню госпитализации отрицательная динамика указывала на развитие синдрома гиперметаболизма – гиперкатаболизма с распадом тканевых белков и ухудшением течения COVID-19. На второй неделе госпитализации отмечены обострения хронических заболеваний, выявлена взаимосвязь снижения основных маркеров белкового пула и возникших осложнений ($r = 0,512$; $p = 0,013$). В конце второй – начале третьей недели вследствие прогрессирования СПОН на фоне НКВИ при значительном снижении макроэлементов зарегистрированы летальные исходы у 4 человек ($3,9 \pm 2,5$ %).

В отечественной литературе имеются исследования о развивающемся дефиците белков висцерального пула у ВИЧ-позитивных пациентов и у пациентов палат интенсивной терапии [2; 10]. Примечательно, что признанной группой риска снижения мышечной массы и нарастания системной воспалительной реакции с преобладанием распада макроэлементов являются пациенты отделений реанимации с дыхательной недостаточностью различной этиологии [11; 12], а у больных, госпитализированных со среднетяжелыми формами НКВИ, подобные исследования ранее не проводились.

Следующим этапом нашей работы явилось изучение динамики содержания микроэлементов при НКВИ. На 1-й день госпитализации показатели Fe, согласно данным ВОЗ⁶, определялись в допустимых пределах (рис. 3), эритроциты в указанный срок составляли $3,6 \cdot 10^{12}/л$ (3,4; 3,6), гемоглобин – 113 (110; 116) г/л, что соответствовало дефициту данных показателей у мужского пола

и нижним границам допустимых значений у женщин. К 14-му дню заболевания недостаток железа нарастал ($p < 0,05$), выявлена его взаимосвязь с отрицательной динамикой трансферрина ($r = 0,801$; $p = 0,000$).

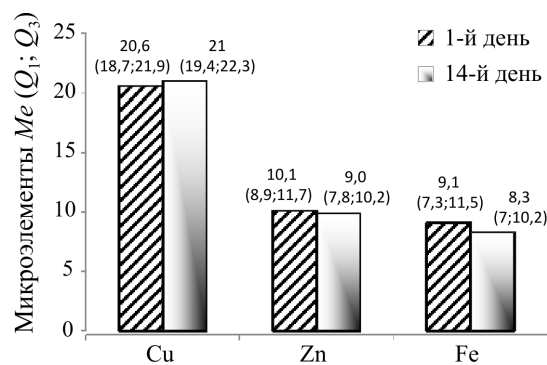


Рис. 3. Динамика концентрации микроэлементов на 1-й и 14-й дни госпитализации Me (Q₁; Q₃)

Немаловажным микроэлементом нашего организма является цинк, использующийся в различных биологических циклах макроорганизма, его дефицит может приводить к усилению выработки белков – интерлейкинов-6, снижению местного иммунитета в легочной ткани, формированию «цитокинового шторма» [13; 14]. У обследованных больных уже на 1-й день госпитализации определялась пониженная концентрация данного микроэлемента – менее 10,4 мкмоль/л (см. рис. 3), к 14-му дню выявлено прогрессирующее снижение его значений ($p < 0,05$). У пациентов с показателями цинка менее 9,9 мкмоль/л течение COVID-19 усугубилось развитием синдрома полиорганной недостаточности и декомпенсацией заболеваний коморбидного фона, в связи с чем зарегистрирована зависимость между недостаточностью Zn и тяжестью течения инфекции – ($r = 0,603$; $p = 0,008$). В группе обследованных у 7 пациентов (11,2 $\pm$ 4,0 %) зафиксированы летальные исходы, причем показатели Zn у них составили 8,0 (7,5; 8,1) мкмоль/л, Fe – 7,4 (7,0; 7,6) мкмоль/л, что позволило

⁶ World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Programme World Health Organization. Nutrition Programme (1992). The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information, 2nd ed. World Health Organization, available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/59705/WHO_MSM_92.5.pdf?sequence=1

выявить зависимость между низкими показателями микроэлементов и летальными исходами у больных с НКВИ ($r = 0,596$; $p = 0,004$).

При исследовании концентрации меди при НКВИ статистически достоверных отличий на 1-й и 14-й дни госпитализации нами получено не было ($p > 0,05$), ее значения оставались в пределах референсных (см. рис. 3). Следует отметить, что ряд авторов указывает, что при неблагоприятном течении COVID-19, возникновении осложнений и *exitus letalis* показатели Cu регистрируются выше нормальных, и данный факт необходимо расценивать как независимый параметр тяжести НКВИ [15], однако в данном исследовании мы не смогли подтвердить вышеизложенное высказывание.

Таким образом, в динамике заболевания отмечено уменьшение концентрации Fe и Zn , а также макроэлементов, что указывало на влияние инфекционного агента на развитие метаболических нарушений у пациентов со среднетяжелым течением НКВИ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в динамике определяется прогрессирование дефицита основных маркеров белкового пула и жизненно важных микроэлементов.

2. Выявленный дефицит макро- и микроэлементов является предиктором тяжелого течения COVID-19.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /

REFERENCES

1. Луфт В.М., Афончиков В.С., Дмитриев А.В., Ерпулева Е.В., Латицкий А.В., Лекманов А.У., Луфт А.В., Назаров В.И., Попова Т.С., Расновская Н.Ф., Сергеева А.М., Тропская Н.С., Трофимов П.А., Шестопалов А.Е. Руководство по клиническому питанию. 3-е изд. М:

Арт-Экспресс. 2016; 492. / Luft V.M., Afonchikov V.S., Dmitriev A.V., Erpuleva E.V., Lapitsky A.V., Lekmanov A.U., Luft A.V., Nazarov V.I., Popova T.S., Rasnovskaya N.F., Sergeeva A.M., Tropskaya N.S., Trofimov P.A., Shestopalov A.E. Guide to Clinical Nutrition. 3rd ed. Mocsow: Art-Express 2016; 492 (in Russian).

2. Николенко В.В., Николенко А.В., Миникеева М.Р. Изучение изменений нутритивного статуса у ВИЧ – позитивных пациентов с пневмониями, вызванными *Streptococcus pneumoniae*. Пермский медицинский журнал. 2018; 4: 14–19. / Nikolenko V.V., Nikolenko A.V., Minikeeva M.R. Study of changes in nutritional status in HIV-positive patients with pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Perm Medical Journal 2018; 4: 14–19 (in Russian).

3. Хубутия М.Ш., Поповой Т.С., Салтанова А.И. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Khubutia M.Sh., Popova T.S., Saltanova A.I. Parenteral and enteral nutrition: National guidelines. Mocsow: GEOTAR-Media 2014 (in Russian).

4. Velthuis A., Sjoerd H.E., Sims A. Zn^{2+} inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathogens. 2010; 6.

5. Киселев С.В., Белова Е.В. Проблемы продовольственной безопасности и питания в России в современных условиях. Научные исследования экономического факультета. 2020; 1 (12): 70–91. / Kiselev S.V., Belova E.V. Problems of food security and nutrition in Russia in modern conditions. Scientific research of the Faculty of Economics 2020; 1 (12): 70–91 (in Russian).

6. Мингазова Э.Н., Гуреев С.А. Значение микронутриентного статуса различных социальных групп населения при инфекционных рисках. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общест-

венного здоровья имени Н.А. Семашко. 2020; 3: 20–27. / *Mingazova E.N., Gureev S.A.* The significance of the micronutrient status of various social groups of the population in relation to infectious risks. *Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko* 2020; 3: 20–27 (in Russian).

7. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н., Крылов К.Ю., Крюков Е.В., Луфт В.М., Никитюк Д.Б., Петриков С.С., Петрова М.В., Погожева А.В., Попова Т.С., Проценко Д.Н., Рык А.А., Свиридов С.В., Стародубова А.В., Стец В.В., Тармаева И.Ю., Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Шестопалов А.Е., Яковлева А.В. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 А.В. Клиническое питание и метаболизм 2020; 1 (2): 56–91. / *Grechko A.V., Evdokimov E.A., Kotenko O.N., Krylov K.Yu., Kryukov E.V., Luft V.M., Nikityuk D.B., Petrikov S.S., Petrova M.V., Pogozheva A.V., Popova T.S., Protsenko D.N., Ryk A.A., Sviridov S.V., Starodubova A.V., Stets V.V., Tarmaeva I.Yu., Tutelyan V.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Shestopalov A.E., Yakovleva A.V.* Nutritional support for patients with coronavirus infection COVID-19 A.V. *Clinical nutrition and metabolism* 2020; 1 (2): 56–91 (in Russian).

8. Николенько В.В., Белкина Е.В., Прелоус И.Н., Якушева М.В., Зернина М.Г., Голикова Е.В. Изменения нутритивного статуса у вакцинированных и не вакцинированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIV Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского М. 2022; 122–123. / *Nikolenko V.V., Belkina E.V., Prelous I.N., Yakusheva M.V., Zernina M.G., Golikova E.V.* Changes in nutritional status in vaccinated and unvaccinated patients with COVID-19 coronavirus infection. In the book: *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats. Collection of pro-*

ceedings of the XIV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky. Moscow 2022; 122–123 (in Russian).

9. Николенько В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Воробьева Н.Н., Неболсина А.П. Изменения нутритивного статуса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Забайкальский медицинский вестник 2022; 4: 146–154. / *Nikolenko V.V., Prelous I.N., Belkina E.V., Vorobyova N.N., Nebolsina A.P.* Changes in nutritional status in patients with new coronavirus infection. *Transbaikalian Medical Bulletin* 2022; 4: 146–154 (in Russian).

10. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных коронавирусной инфекцией в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 70–75. / *Pasechnik I.N.* Nutritional support for patients with coronavirus infection in critical conditions. *Anesthesiology and resuscitation* 2020; 3: 70–75 (in Russian).

11. Николенько А.В., Лейдерман И.Н., Николенько В.В. Скрининг ключевых маркеров обмена белка и микронутриентов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с острой патологией органов брюшной полости. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова 2019; 4: 81–87. / *Nikolenko A.V., Leiderman I.N., Nikolenko V.V.* Screening of key markers of protein and micronutrient metabolism in intensive care unit patients with acute pathology of the abdominal organs. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova* 2019; 4: 81–87 (in Russian).

12. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова 2018; 3: 59–66. / *Leiderman I.N., Yaroshevsky A.I.* On the issue of protein needs of patients in intensive care units and intensive care units. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova* 2018; 3: 59–66 (in Russian).

13. *Goncalves T.J.M., Goncalves S.E.A.B., Guarnieri A. et al.* Association between low zinc levels and severity of acute respiratory distress syndrome by new coronavirus SARS-CoV-2. *Nutr. Clin. Pract.* 2021; 1 (36): 186–191.

14. *Громова О.А., Торишин И.Ю.* Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина* 2020; 3 (23): 131–139. / *Gromova O.A., Torshin I.Yu.* The importance of zinc in maintaining the activity of innate antiviral immune proteins: analysis of publications on COVID-19. *Preventive medicine* 2020; 3 (23): 131–139 (in Russian).

15. *Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M.* Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites.* 2021; 4 (11): 244.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 12.10.2023

Одобрена: 26.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Динамика основных маркеров белкового обмена и микроэлементов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / В.В. Николенко, И.Н. Прелоус, Е.В. Белкина, П.А. Николенко, Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, А.П. Неболсина, А.М. Бубнов, В.Ю. Тетерин // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 42–49. DOI: 10.17816/pmj41142-49

Please cite this article in English as: Nikolenko V.V., Prelous I.N., Belkina E.V., Nikolenko P.A., Vorobieva N.N., Sumlivaya O.N., Nebolsina A.P., Bubnov A.M., Teterin V.Yu. Dynamics of main markers of protein metabolism and microelements in patients with new coronavirus infection. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 42-49. DOI: 10.17816/pmj41142-49

Научная статья

УДК 616-006.04: 159.9.072: 614.2

DOI: 10.17816/pmj41150-58

ПРЕДИКТОРЫ ИЗМЕНЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОНГИТУДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Важенин¹, Я.Н. Пахомова^{2,3*}, И.В. Пономарева^{2,3}, Д.А. Циринг², А.О. Рязжкин³

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,

²Томский государственный университет,

³Челябинский государственный университет, Российская Федерация

PREDICTORS OF CHANGES IN THE COURSE OF BREAST CANCER: THE RESULTS OF LONGITUDINAL STUDY

A.V. Vazhenin¹, Ya.N. Pakhomova^{2,3*}, I.V. Ponomareva^{2,3}, D.A. Tsiring², A.O. Ryazhkin³

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk,

²Tomsk State University,

³Chelyabinsk State University, Russian Federation

Цель. Изучить предикторы изменения течения рака молочной железы в ходе лонгитюдного исследования.

Материалы и методы. Психологическую диагностику прошли женщины с диагнозом рака молочной железы на этапе постановки диагноза ($n = 201$ при первом срезе лонгитюдного исследования, $n = 149$ при втором срезе, $n = 94$ на третьем срезе, $n = 81$ на четвертом срезе по прошествии пяти лет с момента постановки диагноза). Методики исследования: шкала базисных убеждений, тест жизненной

© Важенин А.В., Пахомова Я.Н., Пономарева И.В., Циринг Д.А., Рязжкин А.О., 2024

тел. +7 951 478 79 95

e-mail: sizova159@yandex.ru

[Важенин А.В. – заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ORCID: 0000-0002-7912-9039; Пахомова Я.Н. (*контактное лицо) – старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии факультета психологии, кандидат психологических наук, ORCID: 0000-0001-9000-7238; Пономарева И.В. – старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии факультета психологии, кандидат психологических наук, доцент, ORCID: 0000-0001-8600-3533; Циринг Д.А. – главный научный сотрудник лаборатории психофизиологии факультета психологии, доктор психологических наук, профессор, ORCID: 0000-0001-7065-0234; Рязжкин А.О. – старший преподаватель, кандидат психологических наук, ORCID: 0000-0001-8309-8047].

© Vazhenin A.V., Pakhomova Ya. N., Ponomareva I.V., Tsiring D.A., Ryazhkin A.O., 2024

tel. +7 951 478 79 95

e-mail: sizova159@yandex.ru

[Vazhenin A.V. – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiodiagnosis and Radiotherapy, ORCID: 0000-0002-7912-9039; Pakhomova Ya.N. (*contact person) – Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Psychophysiology, Faculty of Psychology, ORCID: 0000-0001-9000-7238; Ponomareva I.V. – Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Psychophysiology, Faculty of Psychology, ORCID: 0000-0001-8600-3533; Tsiring D.A. – Doctor of Psychology, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Psychophysiology, Faculty of Psychology, ORCID: 0000-0001-7065-0234; Ryazhkin A.O. – Candidate of Psychological Sciences, Senior Teacher, ORCID 0000-0001-8309-8047].

ориентаций, опросник «Способы совладающего поведения», тест жизнестойкости, тест-опросник субъективного контроля, опросник личностной беспомощности, опросник качества жизни.

Результаты. Предикторами изменения течения онкологического заболевания выступают базисное убеждение «Образ “Я”», уровень жизнестойкости, показатель локуса контроля в отношении здоровья, течение и стадия заболевания.

Выводы. В результате проведенного исследования обнаружено, что динамика течения болезни связана с медицинскими и психологическими показателями. Полученные данные являются необходимыми для решения практических задач увеличения продолжительности жизни и оказания психологической помощи социально уязвимой категории населения РФ – женщинам с раком молочной железы.

Ключевые слова. Медицинская психология, рак молочной железы, онкопсихология, течение болезни, предикторы течения болезни, лонгитюдное исследование.

Objective. To investigate the predictors of changes in the course of breast cancer in a longitudinal study.

Materials and methods. Women with the diagnosis of breast cancer underwent psychological diagnostics at the stage of diagnosis ($n=201$ at the first section of the longitudinal study, $n=149$ at the second section, $n=94$ at the third section, $n=81$ at the fourth section five years after the diagnosis). Methods of research: scale of basic beliefs, life orientations test, questionnaire “Ways of coping behavior”, test of vitality, questionnaire of subjective control, personal helplessness questionnaire, quality of life questionnaire.

Results. Predictors of changes in the course of cancer are the basic belief “I-Image”, the level of vitality, the locus of control in relation to health, the course and stage of the disease.

Conclusions. While conducting the study, it was found out that the course of the disease is associated with medical and psychological indicators. The data obtained as a result of the study are necessary for solving practical problems of increasing life expectancy and providing psychological care to women with breast cancer who are a socially vulnerable category of the population of the Russian Federation.

Keywords. Medical psychology; breast cancer; oncopsychology; course of the disease; predictors of the course of the disease; longitudinal study.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является самым распространенным видом рака среди женского населения в мире. В 2020 г. во всем мире у 2,3 млн женщин был диагностирован рак молочной железы. Определенные факторы увеличивают риск рака молочной железы, включая пожилой возраст, ожирение, семейный анамнез рака молочной железы, постменопаузальную гормональную терапию, анамнез радиационного воздействия, курение, употребление алкоголя. Семейный анамнез увеличивает риск рака молочной железы, но у большинства женщин с этим диагнозом нет известной семейной истории данного заболевания. Отсутствие известного семейного анамнеза не обязательно означает, что женщина подвергается меньшему риску. Факторами риска неблагоприятного исхода рака

молочной железы являются размер первичной опухоли, гистологическая степень и статус рецепторов гормонов, наличие регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов [1]. Другие важные факторы риска неблагоприятного течения рака включают ожирение у пациентов, курение, употребление алкоголя, социальные факторы (семейное положение, уровень жизни, доступность медицинского обслуживания и т.п.), определенные психологические переменные [1].

Комплексный подход к лечению рака молочной железы предполагает подключение к медицинским исследованиям достижений других наук, в том числе психологии. Связь психологических особенностей пациенток с раком молочной железы с течением болезни и выживаемостью подтверждается в ряде исследований. В исследовании M. Cerezo et al. подчеркивается, что «черты личности могут

влиять на психологическую адаптацию и субъективное благополучие женщин, переживших рак молочной железы» [2].

Повышенная выживаемость связана с депрессией [3], ролевым функционированием [4], социальной поддержкой [4–7], экстраверсией [8], участием в религиозных/нерелигиозных группах [9], наличием хобби [10], наличием детей и супруга [10]. Снижение выживаемости связано со стрессовыми событиями [11], тревогой/стрессом [12], чувством безнадежности [12], депрессией [7, 13–16]. Метаанализ, проведенный Kim et al., показал значительное влияние депрессии и/или тревоги на смертность от рака [1].

Исследование связи между медицинскими, психосоциальными факторами и выживаемостью является актуальной проблемой на сегодняшний день. Однако результаты изучения психологических, социальных, социодемографических переменных, влияющих на выживаемость и исход заболевания, не совпадают в разных исследованиях.

В связи с этим *цель данного исследования* – изучить предикторы изменения течения рака молочной железы в ходе лонгитюдного исследования.

Верификация предикторов изменения течения онкозаболевания может способствовать лучшему пониманию потребностей отдельных пациентов, помочь соответствующим образом оказать им психологическую помощь. Исследование предикторов изменения течения рака молочной железы на протяжении пяти лет может помочь выявить пациентов, подверженных риску неблагоприятного исхода заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование связи психологических особенностей пациентов с раком легкого с ранней диагностикой и с последующим те-

чением заболевания проводилось на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). Настоящее исследование предполагает применение лонгитюдного метода. Лонгитюдный метод позволяет решить значимую проблему динамики течения болезни в связи с индивидуальными особенностями больного злокачественными новообразованиями. Данное исследование носит пролонгированный характер, что позволяет увидеть изменение течения заболевания в связи с социодемографическими, медицинскими и психологическими особенностями женщин с раком молочной железы. Чем длительнее период проведения лонгитюдного исследования, тем больше вероятность и надежность оценки эффектов изучаемых предикторов изменения течения болезни у женщин с РМЖ.

За все время проведения исследования собран и обработан большой массив уникальных эмпирических данных. В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 45 до 78 лет с диагнозом рака молочной железы ($n = 201$ при первом срезе лонгитюдного исследования, $n = 149$ при втором срезе, $n = 94$ на третьем срезе, $n = 81$ на четвертом срезе по прошествии пяти лет с момента постановки диагноза). При изучении психологических предикторов изменения течения рака молочной железы использовались данные четвертого среза лонгитюдного исследования. Изначально был запланирован большой объем выборки лонгитюдного исследования (201 респондент) в связи с прогнозируемым снижением числа участников исследования к последующим срезам ввиду возможного изменения жизненных обстоятельств (смена места жительства и т.п.), исхода заболевания (смерть), изменения отношения к лечению (отказ от какого-либо этапа противоопухолевого лечения) и/или исследованию (отказ от психодиагно-

стики) и др. Кроме психологической диагностики на данной выборке были собраны данные о течении заболевания на протяжении пяти лет. Далее с целью изучения предикторов изменения течения рака молочной железы выборка респондентов была объединена в три группы.

1) пациентки, у которых течение болезни осталось неизменным на протяжении исследования ($n = 35$). Данная группа включала женщин со стойкой ремиссией;

2) пациентки, течение болезни которых изменилось с неблагоприятного (генерализация, прогрессирование опухоли) на благоприятное (ремиссия, стабилизация с последующей ремиссией) ($n = 25$);

3) пациентки, течение болезни которых изменилось с благоприятного (ремиссия) на неблагоприятное (генерализация, рецидив, прогрессия, диагностика второго сопутствующего рака, смерть ввиду онкологического заболевания) ($n = 21$).

В качестве предикторов изменения течения рака нами рассматривались: стадия заболевания, объем хирургического вмешательства (секторальная резекция или мастэктомия), социодемографические показатели (семейное положение, рабочий статус, уровень образования). Поведенческие особенности, когнитивные параметры (жизнестойкость, базисные убеждения, локус контроля, жизненная ориентация), показатели личностной беспомощности/самостоятельности.

В лонгитюдное исследование вошли пациентки с люминальным раком молочной железы, которым выполнено хирургическое вмешательство в виде радикального лечения. Пациентки, больные распространенным нерезектабельным раком молочной железы, в ходе лонгитюдного исследования не изучались.

Исследование реализовано при помощи стандартизированных авторитетных опросников, прошедших предварительную психометрическую подготовку: шкала ба-

зисных убеждений (R. Janoff-Bulman, адаптация М.А. Падун, А.В. Котельниковой), тест жизненной ориентаций (M.F. Scheier, C.S. Carver, адаптация Д.А. Циринг, К.Ю. Эвниной), опросник «Способы совладающего поведения» Р. Лазаруса (адаптация Т.Л. Крюковой, М.С. Замышляевой, Е.В. Куфтяк), тест жизнестойкости (S. Maddi, адаптация Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой), тест-опросник субъективного контроля (J. Rotter, адаптация Е.Ф. Бажина, С.А. Голынкиной, А.М. Эткин-дом), опросник личностной беспомощности (Д.А. Циринг, А.В. Степаненко), опросник качества жизни (SF-36).

Методами математической статистики выступили: методы дескриптивной статистики, дискриминантный анализ (метод пошагового отбора предикторов на основе величины λ (лямбда Уилкса)). Данные о течении заболевания и о его изменении, стадии диагностики рака молочной железы были собраны при помощи анализа медицинских карт пациентов.

Проведение исследования было одобрено комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (г. Томск, Россия) (№ 5 от 11 февраля 2021 г.). Пациенты были уведомлены о целях и задачах исследования и подписали письменное информированное согласие на проведение исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения совокупности предикторов, связанных с изменением течения рака молочной железы, был применен дискриминантный анализ, в результате которого определен перечень переменных, классифицирующих выборку респондентов с разным течением онкозаболевания на протяжении пяти лет. В качестве предикторов были заложены способы совладающего по-

ведения, когнитивные особенности, системные личностные характеристики (личностная беспомощность/самостоятельность), социодемографические и медицинские параметры, в качестве группирующего фактора – отнесенность испытуемого к группе в зависимости от того, изменилось течение заболевания или нет.

По результатам дискриминантного анализа 92,1 % исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно. В табл. 1 представлены коэффициент λ (лямбда Уилкса), F -критерий и уровень значимости, характеризующие достоверные различия по каждой из изучаемых переменных для групп пациентов с различным течением болезни.

Результаты дискриминантного анализа с высокой степенью достоверности показали, что принадлежность к группам испытуемых в зависимости от изменения течения заболевания на протяжении пяти лет определяется показателями жизнестойкости, выраженностью базисного убеждения «Образ «Я»», интернальностью в отношении здоровья, а также течением и стадией заболевания.

Социодемографические переменные, рассматриваемые в настоящем исследовании, не являются, согласно полученным данным, предикторами, влияющими на изменение течения онкозаболевания. Характеристики, выступающие в качестве дискриминантных переменных, указанные в табл. 1, выступают в качестве переменных, различия по которым между группами женщин с различным течением заболевания на протяжении пяти лет статистически достоверны.

В табл. 2 приведены значения дискриминантных функций.

Представленные дискриминантные функции, согласно результатам исследования, информативны и объясняют 88,1 и 81,9 % дисперсии. Учитывая значение $\lambda = 0,017$ и $\lambda = 0,303$ при статистической значимости $p < 0,001$, можем сделать вывод, что набор дискриминантных переменных обладает хорошей дискриминативной способностью. Таким образом, изменение течения заболевания у женщин с раком молочной железы зависит от уровня жизнестойкости, образа «Я», интернального локуса контроля в области здоровья, стадии и течения болезни.

Таблица 1

Результаты дискриминантного анализа: коэффициенты лямбда Уилкса, значения F -критерия и уровня значимости

Параметр	Лямбда Уилкса	F	P
Течение болезни	0,234	44,151	$< 0,001$
Базисное убеждение «Образ «Я»»	0,105	17,368	$< 0,001$
Жизнестойкость	0,07	16,714	$< 0,001$
Стадия заболевания	0,026	18,968	$< 0,001$
Интернальность в области здоровья	0,017	20,077	$< 0,001$

Таблица 2

Результаты дискриминантного анализа: основные статистики канонической дискриминантной функции

Функция	Собственное значение	Доля объясненной дисперсии, %	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	p
1	16,959	88,1	0,017	97,93	$< 0,001$
2	12,295	81,9	0,303	88,61	$< 0,001$

Согласно результатам проведенного исследования, женщины со стойкой ремиссией (на протяжении пяти лет) имеют более выраженное убеждение о собственной значимости, убеждены в том, что являются достойными любви и уважения в сравнении с пациентками, течение заболевания которых изменилось в ходе проведения исследования ($M_1 = 31$; $M_2 = 20$; $M_3 = 29,5$ (здесь и далее M_1 – среднее значение показателя для пациентов, течение болезни которых не изменилось, M_2 – среднее значение показателя для пациентов, течение болезни которых изменилось с благоприятного на неблагоприятное, M_3 – среднее значение показателя для пациентов, течение болезни которых изменилось с неблагоприятного на благоприятное)). Женщины с раком молочной железы, течение заболевания которых в ходе лонгитюдного исследования поменялось с благоприятного (ремиссия) на неблагоприятное (генерализация, рецидив, прогрессия, диагностика второго сопутствующего рака, смерть ввиду онкологического заболевания), в меньшей степени считают себя привлекательными и интересными, имеют невысокое мнение о себе, обращают внимание прежде всего на собственные недостатки, а не на достоинства. Тем не менее в данной группе пациенток высокие показатели жизнестойкости ($M_1 = 80,48$; $M_2 = 81$; $M_3 = 65,25$). В исследовании жизнестойкости обращает на себя внимание тот факт, что пациентки, течение болезни которых поменялось с неблагоприятного на благоприятное, имеют низкую выраженность жизнестойкости, в сравнении с респондентами, течение болезни которых не изменилось или изменилось с благоприятного на неблагоприятное. Женщины, справившиеся с неблагоприятным течением болезни, имеют низкий уровень жизнестойкости. Согласно Д.А. Леонтьеву, «жизнестойкость – черта, характеризующаяся мерой преодоления личностью заданных обстоятельств, а в конечном

счете мерой преодоления личностью самой себя» [17]. Однако в настоящем исследовании получены противоречивые данные относительно жизнестойкости, что требует дополнительного рассмотрения. Скорее всего, в совокупности с другими психологическими особенностями, в частности с положительным образом «Я» и экстернальностью в отношении здоровья, низкий уровень жизнестойкости позволяет женщинам доверять специалистам, следовать рекомендациям, сохраняя положительное представление о самой себе. Данные особенности, по-видимому, защищают от психологической дезадаптации, помогая пациенткам более эффективно справляться с опытом рака.

Локус контроля также выступает предиктором изменения течения рака молочной железы ($M_1 = 1,56$; $M_2 = 12$; $M_3 = 3,5$). Согласно полученным данным, у пациенток с изменением течения болезни с благоприятного на неблагоприятное выражена интернальность в отношении здоровья в сравнении с пациентками, течение болезни которых не изменилось или изменилось с неблагоприятного на благоприятное. Женщины с раком молочной железы, характеризующиеся неблагоприятным течением болезни к пятому году исследования, склонны полагаться в вопросах здоровья на самих себя, считают себя ответственными за состояние своего здоровья, причины болезни, как правило, находят в самих себе и считают, что выздоровление во многом зависит от их собственных действий. Перечисленные особенности в сочетании с негативным образом «Я» и высоким уровнем жизнестойкости выступают предикторами изменения течения рака молочной железы с благоприятного на неблагоприятное.

В табл. 3 представлены коэффициенты стандартизованной канонической дискриминантной функции, которые характеризуют вклад каждой переменной в значение дискриминантной функции с учетом влияния остальных переменных.

Результаты дискриминантного анализа: коэффициенты канонической дискриминантной функции

Функция	Образ «Я»	Интернальность в отношении здоровья	Жизнестойкость	Стадия заболевания	Течение болезни
1	-2,968	0,668	2,042	0,987	1,802
2	-1,803	0,441	1,605	0,594	1,292

Базисное убеждение «Образ «Я»», жизнестойкость, течение и стадия заболевания вносят наибольший вклад в значение дискриминантной функции, разделяющей женщин в зависимости от изменения течения болезни. Так, кроме психологических предикторов изменения течения рака молочной железы, в набор дискриминантных переменных, определяющих принадлежность к группам испытуемых в зависимости от изменения течения заболевания, входят медицинские параметры: стадия и течение заболевания. Пациентки, течение болезни которых изменилось с благоприятного на неблагоприятное, находятся на III и IV стадиях заболевания и характеризуются неблагоприятным течением заболевания (преимущественно генерализация и прогрессирование болезни), при сопоставлении с данными пациенток, течение болезни которых не изменилось или изменилось на благоприятное в ходе проведения лонгитюдного исследования.

Выводы

Исследование предикторов изменения течения рака молочной железы носит пролонгированный характер, что позволяет увидеть динамику течения болезни в связи с субъективными психологическими факторами, индивидуальными особенностями самого больного человека на протяжении пяти лет. Чем длительнее период проведения лонгитюдного исследования, тем больше вероятность и надежность оценки

эффектов изучаемых предикторов в течении болезни женщин с раком молочной железы.

В результате проведенного исследования обнаружено, что динамика течения болезни связана с медицинскими и психологическими показателями. Стадия и течение болезни, базисное убеждение о значимости и ценности собственного «Я», уровень жизнестойкости и локус контроля в отношении здоровья выступают значимыми предикторами изменения течения рака молочной железы.

Полученные данные являются необходимыми для решения практических задач увеличения продолжительности жизни и оказания психологической помощи социально уязвимой категории населения РФ – женщинам с раком молочной железы. Понимание механизмов, лежащих в основе психологических факторов выживаемости, дает ключ к помощи пациентам. Полученные результаты могут послужить основой для разработки системы психологической поддержки пациентов, больных злокачественными новообразованиями, на различных этапах диагностики и лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Kim S.Y., Jhon M., Kissane D.W. Adverse impact of depression and anxiety on mortality in patients with breast cancer. *Transl Cancer Res* 2020; 9 (7): 4046–4051. DOI: 10.21037/tcr-20-2205

2. Cerezo M., Blanca M., Ferragut M. Personality Profiles and Psychological Adjustment in Breast Cancer Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17. DOI: 10.3390/ijerph17249452
 3. Derogatis L.R., Abeloff M.D., Melisaratos N. Psychological coping mechanisms and survival time in metastatic breast cancer. *JAMA*. 1979; 242 (14): 1504–8.
 4. Kroenke C.H., Kubzansky L.D., Schernhammer E.S., Holmes M.D., Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 1105–1111. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.2846
 5. Reynolds P., Boyd P.T., Blacklow R.S., Jackson J.S., Greenberg R.S., Austin D.F., Chen V.W., Edwards B.K. The relationship between social ties and survival among black and white breast cancer patients. National Cancer Institute Black/White Cancer Survival Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3: 253–259.
 6. Soler-Vila H., Kasl S., Jones B.A. Prognostic significance of psychosocial factors in African-American and white breast cancer patients: a population-based study. *Cancer* 2003; 98: 1299–1308. DOI: 10.1002/cncr.11670
 7. Weihs K.L., Enright T.M., Siemens S.J., Reiss D. Negative affectivity, restriction of emotions, and site of metastases predict mortality in recurrent breast cancer. *J Psychosom Res*. 2000; 49: 59–68. DOI: 10.1016/S0022-3999(00)00143-4
 8. Hislop T.G., Waxler N.E., Coldman A.J., Elwood J.M., Kan L. The prognostic significance of psychosocial factors in women with breast cancer. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 729–735. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90110-X
 9. Marshall J.R., Funch D.P. Social environment and breast cancer. A cohort analysis of patient survival. *Cancer* 1983; 52: 1546–1550.
 10. Tominaga K., Andow J., Koyama Y., Numao S., Kurokawa E., Ojima M., Nagai M. Family environment, hobbies and habits as psychosocial predictors of survival for surgically treated patients with breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1998; 28: 36–41. DOI: 10.1093/jjco/28.1.36
 11. Goodwin P.J., Ennis M., Bordeleau L.J., Pritchard K.I., Trudeau M.E., Koo J., Hood N. Health-related quality of life and psychosocial status in breast cancer prognosis: analysis of multiple variables. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4184–4192. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.091
 12. Jensen M.R. Psychobiological factors predicting the course of breast cancer. *J Pers*. 1987; 55: 317–342. DOI: 10.1111/j.1467-6494.1987.tb00439.x
 13. Hjerl K., Andersen E.W., Keiding N., Mouridsen H.T., Mortensen P.B., Jorgensen T. Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics* 2003; 44: 24–30. DOI: 10.1176/appi.psy.44.1.24
 14. Lehto U.S., Ojanen M., Dyba T., Aromaa A., Kellokumpu-Lehtinen P. Baseline psychosocial predictors of survival in localised breast cancer. *Br J Cancer*. 2006; 94: 1245–1252. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603091
 15. Levy S.M., Lee J., Bagley C., Lippman M. Survival hazards analysis in first recurrent breast cancer patients: seven-year follow-up. *Psychosom Med*. 1988; 50: 520–528.
 16. Watson M., Haviland J.S., Greer S., Davidson J., Bliss J.M. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1331–1336. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11392-2
 17. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. М.: Смысл, 2006; 63. / Leontiev D.A., Rasskazova E.I. Test of resilience. Moscow: Smysl 2006; 63 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00426-П, <https://rscf.ru/project/19-18-00426/>).
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов:

Важенин А.В. – концепция и дизайн исследования.

Пахомова Я.Н. – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Пономарева И.В. – дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста.

Циринг Д.А. – концепция и дизайн исследования.

Ряжкин А.О. – обработка эмпирических данных, анализ полученных данных.

Поступила: 29.11.2023

Одобрена: 26.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Предикторы изменения течения рака молочной железы: результаты лонгитюдного исследования / А.В. Важенин, Я.Н. Пахомова, И.В. Пономарева, Д.А. Циринг, А.О. Ряжкин // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 50–58. DOI: 10.17816/pmj41150-58

Please cite this article in English as: Vazhenin A.V., Pakhomova Ya.N., Ponomareva I.V., Tsiring D.A., Ryazhkin A.O. Predictors of changes in the course of breast cancer: the results of longitudinal study. *Perm Medical Journal*, m, vol. 41, no. 1, pp. 50-58. DOI: 10.17816/pmj41150-58

Научная статья

УДК 616.248-053.2-092: [612.6.05: 577.21

DOI: 10.17816/pmj41159-72

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ NNIP, ADRB2 И IL-33 С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Ю.С. Алиева^{1*}, Е.Г. Фурман¹, Е.И. Кондратьева², Е.В. Лошкова³, В.С. Шелудько¹, В.С. Соколовский⁴, М.С. Пономарева¹, Е.А. Хузина¹, Р.Р. Айшауова⁵

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

²Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, г. Москва,

³Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Российская Федерация,

⁴Университет Бен-Гуриона в Негеве, г. Беэр-Шева, Израиль,

⁵Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

© Алиева Ю.С., Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Шелудько В.С., Соколовский В.С., Пономарева М.С., Хузина Е.А., Айшауова Р.Р., 2024

тел. +7 982 232 04 92

e-mail: dolgomiroyay@mail.ru

[Алиева Ю.С. (*контактное лицо) – ассистент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-0283-088X; Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской педиатрии и госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-1751-5532; Кондратьева Е.И. – доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, заместитель директора по науке Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, ORCID: 0000-0001-6395-0407; Лошкова Е.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3043-8674; Шелудько В.С. – кандидат медицинских наук, специалист отдела организационной поддержки научной деятельности управления по научно-исследовательской деятельности, ORCID: 0000-0002-7080-9142; Соколовский В.С. – доктор медицинских наук, профессор кафедры физики; Пономарева М.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-6700-532X; Хузина Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0003-0901-7944; Айшауова Р.Р. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсами кардиоревматологии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-0573-5386].

© Alieva Yu. S., Furman E.G., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Sheludko V.S., Sokolovsky V.S., Ponomareva M.S., Khuzina E.A., Aishauova R.R., 2024

tel. +7 982 232 04 92

e-mail: dolgomiroyay@mail.ru

[Alieva Yu.S. (*contact person) – Assistant of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, ORCID: 0000-0002-0283-088X; Furman E.G. – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, ORCID: 0000-0002-1751-5532; Kondratyeva E.I. – MD, PhD, Professor, Doctor of the Highest Category, Head of the Department of Genetics of Respiratory Diseases, ORCID: 0000-0001-6395-0407; Loshkova E.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with the Course of Childhood Diseases, ORCID: 0000-0002-3043-8674; Sheludko V.S. – Candidate of Medical Sciences, ORCID: 0000-0002-7080-9142; Sokolovsky V.S. – MD, PhD, Professor, Department of Physics; Ponomareva M.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, ORCID: 0000-0002-6700-532X; Khuzina E.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, ORCID: 0000-0003-0901-7944; Aishauova R.R. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with the Courses of Cardiorheumatology and Gastroenterology, ORCID: 0000-0002-0573-5386].

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF HHIP, ADRB2 AND IL-33 GENES WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Yu. S. Alieva^{1*}, E.G. Furman¹, E.I. Kondratyeva², E.V. Loshkova³, V.S. Sheludko¹, V.S. Sokolovsky⁴, M.S. Ponomareva¹, E.A. Khuzina¹, R.R. Aishbauova⁵

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University,

² N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow,

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation,

⁴ Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel,

⁵ Astana Medical University, Kazakhstan

Цель. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов HHIP, ADRB2 и IL-33 с фенотипами клинического течения бронхиальной астмы (БА) у детей и эффективностью терапии заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с установленным диагнозом бронхиальной астмы. Всем пациентам были проведены диагностические процедуры, включающие исследование генетического полиморфизма генов HHIP, ADRB2 и IL-33 для установления связи с клиническими фенотипами, показателями лабораторных, инструментальных исследований, определяющими течение бронхиальной астмы и степень контроля заболевания.

Результаты. Проведенное исследование полиморфизмов генов HHIP, ADRB2 и IL-33 у детей, страдающих БА, с разными фенотипами заболевания выявило ассоциацию между полиморфизмами генов и тяжестью заболевания, а также с сопутствующими заболеваниями. Установлено, что аллель Т генетического варианта rs12504628 (Т > С) гена HHIP снижает риск реализации тяжелой БА, а также доказана его протективная роль в отношении реализации лекарственной аллергии. Генотипа АА гена ADRB2 ассоциирован со снижением риска реализации врожденных пороков развития трахеобронхиального дерева на фоне БА. Полиморфные варианты в 4-м и 6-м экзонах гена IL-33 чаще сочетаются со среднетяжелой и тяжелой астмой, а замены нуклеотидов в экзонах 4 и 6 ассоциированы с тяжелым течением БА.

Выводы. В данном исследовании установлены ассоциации полиморфных вариантов генов HHIP, ADRB2 и IL-33 с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей, которые могут учитываться при персонализированном наблюдении за этими пациентами, и помочь в достижении полного контроля над заболеванием.

Ключевые слова. Полиморфизм генов, бронхиальная астма, дети, степень тяжести астмы, уровень контроля.

Objective. To study the association of polymorphic variants HHIP, ADRB2 and IL-33 genes with phenotypes of clinical course of bronchial asthma in children and effective treatment.

Materials and methods. 90 patients aged from 5 to 17 with the diagnosis of bronchial asthma were included in the investigation. Diagnostic procedures were carried out in all the patients. They included the study of genetic polymorphism of HHIP, ADRB2 and IL-33 genes to establish the association with the clinical phenotypes, findings of laboratory and instrumental study determining the course of bronchial asthma and the degree of its control.

Results. The study of polymorphism of HHIP, ADRB2 and IL-33 genes in children with bronchial asthma with different phenotypes of the disease revealed the association of genetic polymorphism with the severity of course of the disease as well as concomitant diseases. It was determined that allele T of genetic variant rs12504628 (T>C) of HHIP gene reduces the risk of a severe course of BA. Its protective role in the development of drug allergy was also proved. Genotype AA of ADRB2 gene is associated with reduced risks of the development of congenital defects of the tracheobronchial tree in BA. Polymorphic variants in the 4th and 6th

exon of IL-33 gene are more frequently associated with moderate and severe course of asthma and base substitution in the 4th and 6th exon are associated with the severe course.

Conclusions. Associations of polymorphic variants of HHIP, ADRB2 and IL-33 genes with clinical manifestations of BA in children are determined in this study. They can be considered in a personalized monitoring of the patients and can help to control the disease totally.

Keywords. Genetic polymorphism, bronchial asthma, children, severity of asthma, level of control.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – одна из важнейших проблем современной теоретической и практической медицины. Согласно отчету Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 348 млн человек страдают данным заболеванием, не менее 14 % из них – дети¹. По имеющимся оценкам, в 2019 г. число больных БА составило 262 млн человек, и был зарегистрирован 461 000 случаев смерти от этой болезни [1].

БА – гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей, характеризующееся обратимым бронхообструктивным синдромом, повторными эпизодами свистящих хрипов, одышки, заложенности в груди и кашля. Симптомы заболевания варьируются по времени и интенсивности [2; 3]. Основной целью лечения больных БА является достижение и поддержание оптимального контроля заболевания, предотвращение его обострений [4].

Несмотря на широкую доступность ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и наличие стандартизированных рекомендаций по лечению астмы, контроль болезни у большинства детей остается неоптимальным. Более 50 % всех детей с БА испытывают не менее одного обострения каждый год, в том числе дети с нетяжелой формой астмы. В России также весьма актуальна проблема контроля астмы, ведь только у 23 %

пациентов достигается полный контроль заболевания. Среди причин недостаточного контроля БА выделяют низкую приверженность терапии (43 %), отсутствие элиминации триггеров (29 %), наличие сопутствующих заболеваний (15 %), курение (15 %) и другое [5].

Однонуклеотидные замены в геноме могут обуславливать влияние генетического полиморфизма на фенотип заболевания, а также предопределять различия в клинических проявлениях заболевания, в том числе контроле над симптомами.

Характерной особенностью молекулярной медицины как науки, основанной на данных о молекулярной структуре генома человека, является ее направленность на коррекцию патологического процесса у конкретного человека с учетом его уникальных генетических особенностей. Другой особенностью является профилактическая направленность, когда полученные задолго до явных проявлений заболевания сведения о геноме могут предупредить его развитие. Генетическая предрасположенность может проявиться при взаимодействии с факторами среды, что формирует патологический фенотип. Наиболее распространенным методом изучения вклада генетических механизмов в развитие БА является поиск ассоциаций заболевания и его фенотипов с полиморфными маркерами генов-кандидатов.

За последнее десятилетие в ходе генетических исследований были выявлены многочисленные гены-кандидаты, обуславливающие предрасположенность к заболеванию БА. Однако нередко приведенные в литературе результаты носят противоречивый характер,

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020, available at: <https://ginasthma.org>

что подтверждает необходимость дальнейшего изучения ассоциаций БА с полиморфными маркерами генов-кандидатов.

Некоторые полиморфные маркеры генов-кандидатов могут приводить к развитию обструкции дыхательных путей вследствие потери эластичности легких, в то время как другие вносят вклад в формирование хронического воспаления, приводящего к обструкции дыхательных путей или недостаточному ответу на лекарственные препараты, такие как β_2 -агонисты или ИГКС [6].

Генетические аспекты контроля над БА у детей продолжают изучаться. В частности известно, что полиморфизм гена β_2 -адренергических рецепторов (ген *ADRB2*) ассоциируется с терапевтическим ответом пациентов на бронхорасширяющие препараты – β_2 -агонисты. Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к бронходилатации и улучшению бронхиальной проводимости, а также влияет на функционирование Т-клеток, эозинофильное воспаление и вызывает снижение секреции провоспалительных медиаторов из тучных клеток [7].

Продуктом гена *HHIP* (ген взаимодействия семейства Hedgehog) является эволюционно консервативный сигнальный белок, играющий важную роль в широком круге процессов. Есть данные о наличии ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1828591 гена *HHIP* с предрасположенностью к развитию бронхиальной обструкции [8]. Указывается на связь однонуклеотидного полиморфизма rs1512288 гена *HHIP* с обратимостью бронхиальной обструкции, в то время как с гиперреактивностью бронхов такая связь не обнаружена [9].

Среди значительного количества генов-кандидатов БА особое место занимают гены цитокинов-аларминов, играющие ключевую роль на всех стадиях реализации аллергических реакций. В направлении молекулярно-генетических методов перспективным для

исследований является ген цитокина-алармина интерлейкина-33 (IL-33). IL-33 является одной из центральных сигнальных молекул иммунных реакций при БА [10]. Роль IL-33, подтверждена в патогенезе БА у детей [11; 12]. Установлено, что уровни IL-33 повышены в мокроте и биоптатах бронхов пациентов с астмой [13]. IL-33 представляет собой цитокин тканевого происхождения, который индуцирует и усиливает эозинофильное воспаление и стал многообещающей новой мишенью для лечения астмы и аллергических заболеваний [14].

Связывание IL-33 с его рецептором (ST2) усиливает экспрессию некоторых провоспалительных медиаторов (IL-5, IL-4 и IL-13), и тем самым влияет на опосредованное Th2-клетками эозинофильное воспаление дыхательных путей. Увеличение IL-33 было связано с наличием аллеля rs1342326 гена *IL-33*. Полиморфизм гена *IL-33* rs1342326 был связан с более низким риском астмы у детей в тунисской популяции и более высокой экспрессией цитокина IL-33 [15]. Сообщается, что однонуклеотидный полиморфизм rs992969 гена *IL-33* был связан с уровнем эозинофилов в крови, астмой и эозинофильной астмой. Полиморфизм rs4008366 гена *IL-33* показал слабую связь с эозинофильной астмой [16].

С помощью полногеномного секвенирования у исландского населения обнаружили редкий вариант гена *IL-33* (NM_001199640: exon7: c.487-1G > C (rs146597587-C), частота аллеля = 0,65 %), который нарушает канонический акцепторный сайт сплайсинга перед последним кодирующим экзоном гена [17]. Этот вариант также встречается с низкой частотой у европейского населения и ассоциируется с более низким количеством эозинофилов и сниженным риском развития астмы у европейцев (*OR* = 0,47; 95 %). У гетерозигот общая экспрессия мРНК IL-33 примерно на 40 % ниже, чем у носителей. Этот

полиморфизм приводит к образованию укороченной формы белка IL-33. Укороченный вариант не образует комплекс IL-33R/ST2 и не активирует клетки, экспрессирующие ST2. Эти данные демонстрируют, что rs146597587-С представляет собой мутацию с потерей функции цитокина [17].

Несмотря на ряд представленных исследований полиморфизмов генов *HHIP*, *ADRB2* и *IL-33* при БА, значение ассоциации полиморфизмов вышеупомянутых генов с клиническим течением БА у детей еще окончательно не определено. В связи с вышесказанным возникает потребность в совершенствовании комплексной оценки степени контроля БА и определения влияния на него клинических, лабораторных, функциональных и генетических характеристик.

Цель исследования – проанализировать ассоциацию полиморфных вариантов генов *HHIP*, *ADRB2* и *IL-33* с фенотипами клинического течения БА у детей и эффективностью терапии заболевания

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено когортное одноцентровое исследование 90 пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 5 до 17 лет с установленным диагнозом бронхиальной астмы различной степенью тяжести и контроля в период с ноября по 2019 г. по март 2021 г. Диагноз БА устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций². Исследование проводилось на базе Краевой детской клинической больницы г. Перми и поликлиник Пермского края в рамках научного гранта Российского центра научной информации (РЦНИ) – ранее РФФИ.

² Бронхиальная астма: клинические рекомендации. 2021, available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2

Критерии включения: дети с установленным диагнозом БА в возрасте от 5 до 17 лет; подписание информированного согласия.

Критерии исключения: любые острые респираторные инфекции на период обследования, возраст менее 5 лет (ввиду невозможности проведения спирографии в данной возрастной группе).

У всех участников проведено комплексное обследование клинического состояния и функции внешнего дыхания. В дальнейшем для них был реализован комплекс диагностических процедур, включающих исследование генетического полиморфизма генов *HHIP*, *ADRB2* и *IL-33* для установления связи с клиническими фенотипами, показателями лабораторных, инструментальных исследований, определяющими течение бронхиальной астмы и степень контроля заболевания. У всех пациентов собирали анамнез заболевания, включая аллергологический анамнез, определяли общий анализ крови, риноцитогرامму, уровень общего и специфического IgE, иммунограмму по показаниям. Проводили спирографическое исследование, пульсоксиметрию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ). На основании клинических данных, показателей функции внешнего дыхания определяли степень тяжести обострения согласно клиническим рекомендациям. Степень тяжести обострений БА устанавливалась по следующим клиническим критериям – клинические симптомы, ПСВ, частота дыхания, пульс, частота использования препаратов скорой помощи, ночные пробуждения. Уровень контроля над БА определялся согласно (Asthma Control Test – АСТ и С-АСТ) и комплексного индекса тяжести бронхиальной астмы (The Composite Asthma Severity Index – CASI)

Материалом для молекулярно-генетического исследования явилась ДНК, выделенная из сухих пятен капиллярной крови,

у 90 детей. Проведено исследование частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов: rs12551256-A и rs146597587-G гена *IL-33* у 70 детей; rs12504628 гена *HHIP* и ARG16GLY rs1042713 гена *ADRB2* у 90 больных БА с учетом степени тяжести и контроля заболевания. С целью выявления мутантных аллелей генов применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). У детей с тяжелой степенью БА, а также у детей с плохо контролируемой/неконтролируемой астмой ($n = 26$) дополнительно проведено секвенирование всей кодирующей последовательности гена *IL-33*, расположенного на 9-й хромосоме в области 9p24.1 (поиск мутаций в 9 экзонах).

Отбор случаев осуществляли методом сплошной выборки. Методика определения объема выборки основывалась на использовании специализированной формулы при неизвестном объеме генеральной совокупности:

$$n = t^2 \cdot p \cdot q / \Delta^2,$$

где n – объем выборки, t – коэффициент, зависящий от выбранного исследователем доверительного уровня, p – доля респондентов с наличием исследуемого признака, $q = 1 - p$ – доля респондентов, у которых исследуемый признак отсутствует, Δ – предельная ошибка выборки.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010.

Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. С целью распространения выводов на генеральные совокупности (95 % достоверность) некоторые показатели были представлены в виде $M \pm 2m$ ($\% \pm 2m$).

При сравнении зависимых и независимых групп признаков, характеризующих уровень контроля и/или степень тяжести

заболевания (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей), использовали двухвыборочный t -критерий Стьюдента или его непараметрический аналог – U -критерий Манна – Уитни. Для анализа таблиц сопряженности признаков применялся критерий χ^2 Пирсона. Взаимосвязь переменных изучали с использованием корреляционного анализа. Уровень значимости для проверяемых гипотез был принят равным 0,05.

Ожидаемое распределение генотипов оценивалось по формуле Харди – Вайнберга:

$$(q + p)^2 = q^2 + 2pq + p^2,$$

где q – частота встречаемости рецессивного гена, p – частота встречаемости доминантного гена, q^2 – частота встречаемости генотипа aa , p^2 – частота встречаемости генотипа AA , $2pq$ – частота встречаемости генотипа Aa .

Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди – Вайнберга, был использован критерий χ^2 .

Для статистически значимых параметров рассчитывался относительный риск (ОР) по формуле:

$$ОР = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)}.$$

Доверительный (95 %) интервал для ОР рассчитывался по формулам:

$$\text{верхняя граница } e^{\ln(ОР) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}},$$

$$\text{нижняя граница } e^{\ln(ОР) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}},$$

где A, B, C, D в формулах – количество наблюдений в клетках четырехпольной таблицы сопряженности.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской

декларации Всемирной медицинской ассоциации. Перед включением ребенка в исследование было получено информированное согласие в письменном виде от его законного представителя в соответствии с локальными законами и регуляциями. Заключение локального этического комитета при ПГМУ № 5/20 от 4 августа 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети обследуемой группы состояли на диспансерном учете у пульмонолога с диагнозом бронхиальной астмы. Медиана возраста пациентов была 13 лет [Q_1 – Q_3 : 9; 15] лет. Всего в исследовании приняли участие 100 детей, из них мальчиков 72 (72 %), девочек 28 (28 %). У 62 пациентов БА имела легкое течение, у 27 детей – БА средней степени тяжести и у 11 – тяжелая астма. Наибольшее число пациентов исследуемой когорты (67 пациентов) имели неполный контроль бронхиальной астмы, у 7 детей диагностировано отсутствие контроля и у 26 – полный контроль.

При сборе анамнестических данных у 87 % детей были выявлены факторы нарушения гипоаллергенного режима (наличие дома животных, ковров, цветущих комнатных растений, плесени, пассивного курения, загазованность места проживания выхлопными газами автомобилей или расположенных поблизости промышленных предприятий).

Амбулаторные медицинские карты детей, находящихся на диспансерном наблюдении у участкового врача-педиатра, были проанализированы для оценки коморбидного фона. Изучив сопутствующие заболевания обследуемых детей, выявили, что наибольшая доля приходилась на аллергический ринит – 80,0 %, атопический дерматит – 32,0 % и поллиноз – 40,4 % (табл. 1). У большинства детей наблюдалось по два сопутствующих заболевания и более.

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у детей с БА

Сопутствующее заболевание	Количество детей с установленным диагнозом, абс.
Аллергический ринит	80
Атопический дерматит	32
Поллиноз	40
Пищевая аллергия	20
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит/ дисфункция билиарного тракта/хронические запоры)	17
Избыток массы тела/ожирение	15
Врожденные пороки развития трахеобронхиального дерева (ТБД): добавочный бронх/транспозиция бронха	16
Крапивница	14

В структуре жалоб обследуемых детей преобладали одышка при физической нагрузке ($70,0 \pm 9,0$), одышка на улице в весенне-летний период ($34,0 \pm 9,3$), при респираторной инфекции ($42,0 \pm 9,7$), затрудненное дыхание со свистящими хрипами ($45,0 \pm 9,8$) и сухой приступообразный кашель ($48,0 \pm 9,8$).

В результате обследования функции внешнего дыхания с использованием метода спирографии у 29 детей выявлены нарушения по обструктивному типу, а по данным пикфлоуметрического контроля 18 % отмечали существенное ухудшение показателей и их смещение в «красную» зону, что еще раз подтверждает гипотезу об отсутствии контроля заболевания у больных БА на фоне базисной терапии.

Характеристика изучаемых генотипов. Распределение генотипов у пациентов с БА соответствовало равновесию Харди – Вайнберга, за исключением генетического варианта rs146597587 гена IL-33

($G > C$), где присутствовали лишь носители одного генотипа GG (табл. 2).

Поиск ассоциаций генетических маркеров генов *HHIP*, *ADRB2* и *IL-33* с клиническим течением бронхиальной астмы.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с тяжелой БА (тБА) и легкой степени тяжести/среднетяжелой БА выявило тенденцию к снижению риска реализации тяжелого заболевания среди лиц с носительством генотипа ТТ ($OR = 0,221$ (95 % CI : 0,059–0,828; $\chi^2 = 5,759$; $p = 0,056$)) и аллеля Т ($OR = 0,491$

(95 % CI : 0,190–1,269; $\chi^2 = 4,270$; $p = 0,039$)) изучаемого генетического варианта rs12504628 ($T > C$) гена *HHIP*, частота генотипа CC при тяжелой БА составила 64 % против 28 % при нетяжелой БА, аллеля С 77 % против 52 % (табл. 3).

Сравнение генетических маркеров у пациентов с сочетанием атопического дерматита (АтД) и бронхиальной астмы (БА+АтД) и БА без АтД (БА без АтД) выявило увеличение риска сочетания астмы и дерматита среди лиц с носительством генотипа ТТ

Таблица 2

Распределение частот генотипов изучаемых полиморфизмов (rs12504628 ($T > C$), rs1042713 ($G > A$), rs12551256, rs146597587 ($G > C$)) в группе больных бронхиальной астмой

Ген/полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 $df = 1$	Частота аллеля	$b_{obs} \pm SE$ $b_{exp} \pm SE$	D
ген <i>HHIP</i> rs12504628 ($T > C$)	ТТ	21	18,68	0,254 $p = 0,614$	T = 0,455 C = 0,544	$b_{obs} = 0,444 \pm 0,052$ $b_{exp} = 0,101 \pm 0,012$	-0,586
	TC	40	44,64				
	CC	29	26,68				
	T	82	45,56				
	C	98	54,44				
Ген <i>ADRB2</i> rs1042713 ($G > A$)	GG	40	39,34	0,004 $p = 0,952$	G = 0,661 A = 0,339	$b_{obs} = 0,433 \pm 0,052$ $b_{exp} = 0,685 \pm 0,049$	-0,368
	GA	39	40,33				
	AA	11	10,34				
	G	119	66,11				
	A	61	33,89				
Ген <i>IL-33</i> rs12551256 ($A > G$)	GG	24	22,56	0,095 $p = 0,758$	G = 0,593 A = 0,407	$b_{obs} = 0,438 \pm 0,062$ $b_{exp} = 0,825 \pm 0,047$	-0,470
	GA	28	30,88				
	AA	12	10,56				
	G	76	59,38				
	A	52	40,63				
Ген <i>IL-33</i> rs146597587 ($G > C$)	GG	40	100		G = 1,0 C = 0	$b_{obs} = 0$ $b_{exp} = 0$	0
	CG	0	0				
	CC	0	0				
	G	80	100				
	C	0	0				

Примечание: N.O. – наблюдаемая численность генотипов; N.E. – ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди – Вайнберга; df – число степеней свободы; $b_{obs} \pm s.e.$ и $b_{exp} \pm s.e.$ – соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 3

**Анализ «случай – контроль» изучаемых генетических вариантов
при тяжелой и нетяжелой БА**

Ген/ полиморфизм	Генотипы/ аллели	БА тяжелая		БА нетяжелая		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
Ген <i>HHIP</i> rs12504628 (T > C) 1-T/C, 2-T/T, 3-C/C	TT	1	9	20	25	5,759	0,056	0,221 (0,059 < OR < 0,828)
	TC	3	27	37	47			
	CC	7	64	22	28			
	T	5	23	77	48	4,270	0,039	0,309 (0,109 < OR < 0,880)
	C	17	77	81	52			
Ген <i>ADRB2</i> rs1042713 (G > A) 1-G/A, 2-G/G, 3-A/A	GG	5	45	35	44	1,898	0,387	1,048 (0,295 < OR < 3,720)
	GA	6	55	33	42			
	AA	0	0	11	14			
	G	16	73	103	65	0,211	0,646	1,424 (0,527 < OR < 3,847)
	A	6	27	55	35			
Ген <i>IL-33</i> rs12551256 (A > G) 1-A/G, 2-A/A, 3-G/G	GG	3	11	21	14	4,345	0,114	0,470 (0,190 < OR < 1,166)
	GA	с	45	28	40			
	AA	с	44	12	46			
	G	6	33	70	34	0,027	0,870	0,950 (0,646 < OR < 1,396)
	A	0	67	52	66			
Ген <i>IL-33</i> rs146597587 (G > C) 1-G/C, 2-G/G, 3-C/C	GG	8	11	22	14	4,345	0,114	0,470 (0,190 < OR < 1,166)
	GC	0	45	0	40			
	CC	0	44	0	46			
	G	16	33	44	34	0,027	0,870	0,950 (0,646 < OR < 1,396)
	C	0	67	0	66			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 , с – секвенирование.

(OR = 2,875 (95 % CI: 1,130–7,316; $\chi^2 = 5,751$; $p = 0,056$) генетического варианта rs12504628 (T > C) гена *HHIP*, но без статистически значимой разницы.

Анализ генетических маркеров у пациентов с сочетанием врожденных пороков развития трахеобронхиального дерева с астмой (БА+ВПР) и бронхиальной астмой без пороков развития (БА без ВПР) выявил ассоциации с сочетания астмы и ВПР с генотипом AA (OR = 0,182 (95 % CI: 0,051–0,646; $\chi^2 = 8,567$; $p = 0,014$) генетического варианта rs1042713 (G > A) гена *ADRB2*, который имеет протективное значение в отношении ВПР, показано, что обладатели генотипа AA в 40 % случаев имеют ВПР бронхиального

дерева, против 11 % носителей генотипа AA без ВПР.

Анализ генетических маркеров у пациентов с БА и отягощенным аллергоанамнезом среди родственников первой степени родства (БА+ наследственный анамнез) и бронхиальной астмой без отягощенного наследственного аллергоанамнеза (БА без наследственного анамнеза) выявил, что носители генотипа AA (OR = 0,112 (95 % CI: 0,013–0,932; $\chi^2 = 5,554$; $p = 0,062$)) и носители аллеля A (OR = 0,453 (95 % CI: 0,213–0,964; $\chi^2 = 3,537$; $p = 0,059$) генетического варианта rs1042713 (G > A) гена *ADRB2*, имеют тенденцию к меньшей частоте встречаемости отягощенного аллергоанамнеза среди родст-

венников первой степени родства (4 против 26 % для генотипа АА и 26 против 44 % для аллеля А). Однако для подтверждения вышеизложенных утверждений требуется дальнейшее изучение генетических маркеров на большой когорте пациентов.

Анализ генетических маркеров у пациентов с БА и лекарственной аллергией (БА+ЛА) и бронхиальной астмой без лекарственной аллергии (БА без ЛА) выявил, что носители генотипа СС+ТС имеют тенденцию к сочетанию астмы с лекарственной аллергией ($OR = 2,917$ (95 % CI : 1,009–8,427; $\chi^2 = 4,984$; $p = 0,083$) генетического варианта rs12504628 (Т > С) гена *HNIP*, для аллеля Т была показана протективная роль в отношении реализации лекарственной аллергии (31 против 52 %) ($OR = 0,416$ (95 % CI : 0,190–0,909; $\chi^2 = 4,204$; $p = 0,040$).

Анализ генетических маркеров у пациентов с неконтролируемым течением БА и бронхиальной астмой с частичным и полным контролем над симптомами заболевания не выявил ассоциаций с изучаемыми генетическими вариантами.

Носительство генотипа АА гена *ADRB2* ассоциировано со снижением риска отяго-

щенного аллергоанамнеза среди родственников первой степени родства и снижением риска реализации врожденных пороков развития трахеобронхиального дерева на фоне БА (табл. 4).

Секвенирование и анализ экзона гена *IL-33* показали наличие статистически значимой положительной связи между частотой повреждений в экзонах 4 ($r = 0,417$; $p = 0,034$) и 6 ($r = 0,593$; $p = 0,001$), с одной стороны, и степенью тяжести БА – с другой. Установлено, что замены нуклеотидов в этих экзонах чаще ассоциируются с тяжелым течением бронхиальной астмы.

В исследовании [13] показано, что генотип Gly16Gly гена *ADRB2* ассоциирован с повышенным риском развития более тяжелой формы бронхиальной астмы, а также ее ночной формы, по сравнению с генотипом *ADRB2* Arg16Arg. Анализ 28 опубликованных исследований об ассоциации полиморфизмов гена бета-2-адренорецепторов с фенотипами БА подтвердил связь между полиморфизмом Gly16 и ночной астмой, но не обнаружена связь между вариантом Arg16Gly и бронхиальной гиперреактивностью [18].

Таблица 4

Ассоциации бронхиальной астмы с изучаемыми генетическими вариантами

Ген/ полиморфизм	Сравнение генотип/аллель	OR (95 % CI)	Клинические ассоциации
Ген <i>HNIP</i> rs12504628 (Т > С)	C vs T	0,309 (0,109–0,880)	Снижение риска реализации тяжелой БА для носителей аллеля Т
	TT vs CC+TC	2,875 (1,130–7,316)	Увеличение риска сочетания БА и атопического дерматита для носителей генотипа ТТ
	C vs T	0,416 (0,190–0,909)	Снижение риска реализации лекарственной аллергии на фоне БА для носителей аллеля Т
Ген <i>ADRB2</i> rs1042713 (G > A)	AA vs GA+GG	0,182 (0,051–0,646)	Снижение риска реализации ВПР бронхиального дерева на фоне БА для носителей генотипа АА
	AA vs GA+GG	0,112 (0,013–0,932)	Снижение частоты отягощенного аллергоанамнеза на фоне БА для носителей генотипа АА
	A vs G	0,453 (0,213–0,964)	Снижение частоты отягощенного аллергоанамнеза на фоне БА для носителей аллеля А

Следует отметить, что дети с указанным генотипом AA гена *ADRB2* в нашей выборке не получали длительно действующие b_2 -агонисты в качестве монопрепаратов базисной терапии и не использовали монотерапию b_2 -агонистами короткого действия в качестве препаратов неотложной помощи за последние шесть месяцев. Следовательно, не представляется возможным оценить риск обострения заболевания у носителей генотипа Arg16, которые прибегают к использованию b_2 -агонистов.

В настоящее время установлено, что ген *HNIP* влияет на состояние как мелких, так и крупных дыхательных путей [19]. Наличие аллеля А полиморфизма rs13118928 гена *HNIP* может быть связано с фенотипом эмфизема-гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезни легких [20]. Известно, что состояние функции внешнего дыхания – является важнейшим критерием тяжести бронхиальной астмы. Наличие генотипов CC+CT в 2,9 раза увеличивает риск реализации лекарственной аллергии на фоне БА.

С одной стороны, мы не выявили ассоциации генетических вариантов полиморфизма rs12551256 гена *IL-33* с особенностями клинического течения БА. При анализе генотипов полиморфизма rs146597587 (G > C) гена *IL-33* все дети были носителями генотипа одного генотипа. С другой стороны, было установлено, что замены нуклеотидов в экзонах 4 и 6 гена *IL-33* ассоциированы с тяжелым течением бронхиальной астмы. Это обосновывает целесообразность дальнейшего изучения полиморфизма экзонов гена *IL-33* и его ассоциаций с клиническим течением бронхиальной астмы у детей при увеличении объема выборки пациентов.

Ограничения исследования. Ассоциацию полиморфизмов генов *HNIP*, *ADRB2* и *IL-33* у детей невозможно экстраполиро-

вать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Возможно, при увеличении размера выборки распределения генотипов и аллелей указанных генов будут отличаться от приведенных в данной статье. Нами не проведен многофакторный анализ с поправкой на обнаруженные ассоциации генов с учетом носительства полиморфных вариантов других генов и факторов среды, что может повлиять на результаты оценки эффекта изучаемых генов.

Выводы

Проведенное исследование полиморфизмов генов *HNIP*, *ADRB2* и *IL-33* у детей, страдающих БА, с разными фенотипами заболевания выявило ассоциацию между полиморфизмами генов и тяжестью заболевания, а также с сопутствующими заболеваниями.

Показано, что генотип TT генетического варианта rs12504628 (T > C) гена *HNIP* снижает риск реализации тяжелой БА, однако увеличивает в 2,8 раза риск сочетанного с БА атопического дерматита. Генотип CC+CT гена *HNIP* в 2,9 раза увеличивает риск реализации лекарственной аллергии на фоне БА.

Генотип AA гена *ADRB2* ассоциирован с отсутствием отягощенного аллергоанамнеза среди родственников первой степени родства и снижением риска реализации врожденных пороков развития трахеобронхиального дерева на фоне БА. Замены нуклеотидов в экзонах 4 и 6 гена *IL-33* ассоциированы с тяжелым течением БА. Это дает основание полагать, что следует обращать внимание на экзоны 4 и 6 для прогнозирования течения заболевания и своевременной коррекции базисной терапии.

Таким образом, в данном исследовании установлены ассоциации полиморфных ва-

риантов генов *HHIP*, *ADRB2* и *IL-33* с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей, которые могут учитываться при персонализированном наблюдении за этими пациентами и помочь в достижении полного контроля над заболеванием.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Бронхиальная астма. *Colloquium-journal* 2020; 14: 66–72. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11894 / *Zhmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Ju.V.* Bronchial asthma. *Colloquium-journal* 2020; 14: 66–72. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-11894 (in Russian).
3. Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Российский университет дружбы народов (РУДН) 2019; 211–217. / *Ovsjannikov D.Ju., Furman E.G., Eliseeva T.I.* Bronchial asthma in children. Moscow: RUDN University 2019; 211–217 (in Russian).
4. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J., Bousquet J., Drazen J.M., FitzGerald J.M., Gibson P., Obata K., O'Byrne P., Pedersen S.E., Pizzichini E., Sullivan S.D., Wenzel S.E., Zar H.J. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal* 2008; 31 (1): 143–178. DOI: 10.1183/09031936.00138707.
5. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Terzano C. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respiratory Medicine* 2012; 106 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.001
6. Черкашина И., Никулина С., Логвиненко Н., Максимов В., Либердовская Е. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2009; 2: 77–81. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-2-77-81. / *Cherkashina I., Nikulina S., Logvinenko N., Maksimov V., Liberdovskaja E.* Clinical and genetic analysis of patients with bronchial asthma. *Pulmonology* 2009; 2: 77–81. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-2-77-81 (in Russian).
7. Пономарёва М.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Ярулина А.М. Семейный полиморфизм гена *ADRB2* при бронхиальной астме в детском возрасте. *Пермский медицинский журнал* 2015; 32 (5): 30–36. DOI: 10.17816/pmj32530-36 / *Ponomarjova M.S., Furman E.G., Huzina E.A., Jarulina A.M.* Family polymorphism of the *ADRB2* gene in bronchial asthma in childhood. *Perm Medical Journal* 2015; 32 (5): 30–36. DOI: 10.17816/pmj32530-36 (in Russian).
8. Черкашина И.И., Разводовская А.В., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Аверьянов А.Б., Чернова А.А. Полиморфизмы некоторых генов у больных бронхиальной астмой жителей Красноярска. *Пульмонология* 2016; 26 (3): 293–302. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-293-302 / *Cherkashina I.I., Razvodovskaya A.V., Nikulina S.Yu., Sbestovitskiy V.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Aver'yanov A.B., Chernova A.A.* Genetic polymorphisms in asthmatic patients living at Krasnoyarsk. *Pulmonologiya* 2016; 26 (3): 293–302. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-293-302 (in Russian).
9. Li X., Howard T.D., Moore W.C., Ampleford E.J., Li H., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F., Erzurum S.C., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Israel E., Jarjour N.N., Teague W.G., Wenzel S.E., Peters S.P., Hawkins G.A., Bleeker E.R., Meyers D.A. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. *The*

Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011; 127 (6): 1457–65.

10. Korppi M., Teräsjarvi J., Laubkonen E., Huhtala H., Nuolivilta K., He Q. IL-33 rs1342326 gene variation is associated with allergic rhinitis at school age after infant bronchiolitis. *Acta Paediatrica* 2020; 109 (10): 2112–2116. DOI: 10.1111/apa.15175. PMID: 31955459.

11. Wang Y., Wang L., Hua S. Interleukin-33 in children with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergologia et Immunopathologia* 2017; 45 (4): 387–392. DOI: 10.1016/j.aller.2016.12.007

12. Saikumar Jayalatha A.K., Hesse L., Ketelaar M.E., Koppelman G.H., Nawijn M.C. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: From pathogenesis to intervention. *Pharmacology & Therapeutics* 2021; 225 (9): 107847. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107847

13. Теленнёва П.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Полиморфизм гена ADRB2 у детей с бронхиальной астмой и ожирением. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2020; 77 / *Telepnjova R.S., Evseeva G.P., Nagovicyna E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A.* ADRB2 gene polymorphism in children with bronchial asthma and obesity. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2020; 77 (in Russian).

14. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunological Reviews* 2018; 281 (1): 154–168. DOI: 10.1111/imr.12619

15. Charrad R., Kaabachi W., Berraies A., Hamzaoui K., Hamzaoui A. IL-33 gene variants and protein expression in pediatric Tunisian asthmatic patients. *Cytokine* 2018; 104: 85–91.

16. Ketelaar M.E., Portelli M.A., Dijk F.N., Shrine N., Faiz A., Vermeulen C.J., Xu C.J., Hankinson J., Bhaker S., Henry A.P., Billington C.K., Shaw D.E., Johnson S.R., Benest A.V., Pang V., Bates D.O., Pogson Z.E.K., Fogarty A., McKeever T.M., Singapuri A., Heaney L.G., Mansur A.H., Chaudhuri R., Thomson N.C., Holloway J.W.,

Lockett G.A., Howarth P.H., Niven R., Simpson A., Tobin M.D., Hall I.P., Wain L.V., Blakey J.D., Brightling C.E., Obeidat M., Sin D.D., Nickle D.C., Bossé Y., Vonk J.M., van den Berge M., Koppelman G.H., Sayers I., Nawijn M.C. Phenotypic and functional translation of IL33 genetics in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021; 147 (1): 144–157.

17. Smith D., Helgason H., Sulem P., Bjornsdottir U.S., Lim A.C., Sveinbjornsson G., Hasegawa H., Brown M., Ketchum R.R., Gavala M., Garrett L., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Sigurdsson A., Magnusson O.T., Eyjolfsson G.I., Olafsson I., Omundarson P.T., Sigurdardottir O., Gislason D., Gislason T., Ludviksson B.R., Ludviksdottir D., Boezen H.M., Heinzmann A., Krueger M., Porsbjerg C., Abluvalia T.S., Waage J., Backer V., Deichmann K.A., Koppelman G.H., Bonnelykke K., Bisgaard H., Masson G., Thorsteinsdottir U., Gudbjartsson D.F., Johnston J.A., Jonsdottir I., Stefansson K. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma. *PLOS Genetics* 2017; 13 (3): e1006659

18. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P.A. Meta-analysis of the association of β 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 115 (5): 963–972.

19. Van der Plaats D.A., de Jong K., Labrousse L., Faiz A., Vonk J.M., van Diemen C.C., Nedeljkovic I., Amin N., Obeidat M., van Duijn C.M., Boezen H.M., Postma D.S. The Well-Known Gene HHIP and Novel Gene MECP Are Implicated in Small Airway Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 194 (10): 1299–1302.

20. Bártholo T.P., Porto L.C., Pozzan R., Nascimento A., Da Costa C.H. Evaluation Of HHIP Polymorphisms And Their Relationship With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019; 3 (14): 2267–2272.

Финансирование. Исследование было поддержано совместным грантом Министерства науки и технологии Израиля (MOST, 3-16500), Российского центра научной информации (РЦНИ) – ранее РФФИ (совместный исследовательский проект 19-515-06001).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов равноценен.

Поступила: 30.12.2023

Одобрена: 11.01.2024

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ассоциация полиморфных вариантов генов HHIP, ADRB2 и IL-33 с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей / Ю.С. Алиева, Е.Г. Фурман, Е.И. Кондратьева, Е.В. Лошкова, В.С. Шелудько, В.С. Соколовский, М.С. Пономарева, Е.А. Хузина, Р.Р. Айшауова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 59–72. DOI: 10.17816/pmj41159-72

Please cite this article in English as: Alieva Yu.S., Furman E.G., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Sheludko V.S., Sokolovsky V.S., Ponomareva M.S., Khuzina E.A., Aishauova R.R. Association of polymorphic variants of HHIP, ADRB2 and IL-33 genes with clinical manifestations of bronchial asthma in children. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 59-72. DOI: 10.17816/pmj41159-72

Полный текст препринта на английском языке доступен на сайте medRxiv: <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2023.12.14.23299853v1>.

The full text of the preprint in English is available at medRxiv website: <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2023.12.14.23299853v1>.

Научная статья

УДК 616.31-085

DOI: 10.17816/pmj41173-80

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ БИОДЕГРАДАЦИИ КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

О.С. Гилева^{1*}, А.Д. Левицкая¹, О.Е. Бекжанова², Т.В. Либик¹, М.Ю. Килина¹, М.А. Сычева¹

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

²Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

INTEGRATED APPROACH TO THE STUDY OF BIODEGRADATION OF COMPOSITE MATERIALS FOR THE RESTORATION OF HARD DENTAL TISSUES

O.S. Gileva^{1*}, A.D. Levitskaya¹, O.E. Bekzhanova², T.V. Libik¹, M.Yu. Kilina¹, M.A. Sycheva¹

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

²Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

© Гилева О.С., Левицкая А.Д., Бекжанова О.Е., Либик Т.В., Килина М.Ю., Сычева М.А., 2024

тел.: +7 342 233 01 92

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

[Гилева О.С. (*контактное лицо) – заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0002-4289-6285; Левицкая А.Д. – ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-1223-1020; Бекжанова О.Е. – заведующая кафедрой факультетской терапевтической стоматологии, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0002-1686-1820; Либик Т.В. – доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-9790-6700; Килина М.Ю. – ординатор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0009-0006-8554-0779; Сычева М.А. – ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, ORCID: 0009-0008-1735-8101].

© Gileva O.S., Levitskaya A.D., Bekzhanova O.E., Libik T.V., Kilina M.Yu., Sycheva M.A., 2024

tel. +7 342 233 01 92

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

[Gileva O.S. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0000-0002-4289-6285; Levitskaya A.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0000-0002-1223-1020; Bekzhanova O.E. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapeutic Dentistry, ORCID: 0000-0002-1686-1820; Libik T.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0000-0002-9790-6700; Kilina M.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Resident of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0009-0006-8554-0779; Sycheva M.A. – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0009-0008-1735-8101].

Цель. В серии эквивалентных циклических испытаний изучить напряженно-деформированное состояние деминерализованной эмали зуба после ее импрегнации композитом низкой вязкости в сроки, эквивалентные длительному периоду функционирования в полости рта; соотнести результаты экспериментов с клиническими наблюдениями лечения кариеса эмали по модифицированной инфильтрационной методике.

Материалы и методы. Проанализированы параметры лазерной голографической интерферометрии и атомно-силовой микроскопии, отражающие сроки появления, тип и выраженность деформационных дефектов в образцах деминерализованной эмали зубов, на которых в процессе эксперимента воспроизведена классическая инфильтрация композитом по технологии ICON (основная группа) и двухэтапная методика лечения кариеса эмали, включающая проведение модифицированной по времени кондиционирования классической инфильтрации и заключительный этап (этапы) покрытия эмали биоактивным гибридным стеклоиономером (группа сравнения).

Результаты. Первые признаки генерации деформационных дефектов в проинфильтрированной по классической методике деминерализованной эмали (появление перифокальных микротрещин) зафиксированы у 11,2 % тестируемых образцов через $0,9 \cdot 10^6$ циклов (эквивалент 9 месяцев функционирования зуба с пролеченным кариесом эмали в полости рта), в ходе дальнейших цикловых испытаний процент образцов с локальными дефектами прогрессивно нарастал. Признаки нарушения напряженно-деформированного состояния в эмали после комбинированного лечения (образцы группы сравнения) выявлены в циклах, соответствующих 2–3 годам нахождения в условиях искусственной среды полости рта. Экспериментальные данные коррелировали с клиническими наблюдениями по времени и частоте проявления осложнений (вторичного / рецидивного кариеса) в отдаленные сроки после лечения кариеса эмали разными методами.

Выводы. В процессе эквивалентных циклических испытаний в толще участка деминерализованной эмали, проимпрегнированной текучим композитом, и по его перифокальным зонам развиваются неоднородные упругопластические деформации, наиболее выраженные на границах раздела интактной и пролеченной эмали, что приводит к развитию локальных дефектов, расслоений, трещин, разрушению структурно-неоднородной среды эмали зуба. По итогам сравнительного анализа наиболее благоприятные результаты в части сроков развития, частоты и степени выраженности деформационных дефектов получены у образцов деминерализованной эмали после её лечения по модифицированной методике кариес-инфильтрации с последующим покрытием биоактивным гибридным стеклоиономером.

Ключевые слова. Композитные материалы, эстетико-функциональная реставрация, кариес эмали, напряженно-деформированное состояние, эквивалентные циклические испытания.

Objective. To study the stress-strain state of demineralized tooth enamel after its impregnation with a low-viscosity composite in a long-term period of functioning in the oral cavity in a series of equivalent cyclic tests; to study the correlation of the experimental results with clinical observations of the treatment of enamel caries using a modified infiltration technique.

Materials and methods. The parameters of laser holographic interferometry and atomic force microscopy, reflecting the timing, type and severity of deformation defects in samples of demineralized tooth enamel were analyzed in a series of equivalent cyclic tests. During the experiment the samples underwent classical infiltration with composite using ICON technology (main group) and a 2-stage enamel caries treatment technique, including carrying out a time-modified conditioning of classical infiltration and the final stage (stages) of enamel coating with a bioactive hybrid glass ionomer (comparison group).

Results. The first signs of the deformation defects generation in demineralized enamel filtered on the classical method (the appearance of perifocal microcracks) were recorded in 11.2 % of the tested samples after $0.9 \cdot 10^6$ cycles (equivalent to 9 months of functioning of a tooth with treated enamel caries in the oral cavity), during further cyclic tests the percentage of samples with local defects increased progressively. Signs of a violation of the stress-strain state in the enamel after combined treatment (samples of the comparison group) were revealed in cycles corresponding to 2–3 years of being in an artificial environment of the oral cavity. Experimental data correlated with the clinical observations both in time and frequency of complications (secondary/recurrent caries) in the long term after treatment of enamel caries by various methods.

Conclusions. In the process of equivalent cyclic tests, heterogeneous elastic-plastic deformations develop in the thickness of a section of demineralized enamel impregnated with a flowing composite and along its peripheral zones, most pronounced at the interface between intact and treated enamel, which leads to the development of local defects, delaminations, cracks, and destruction of the structurally heterogeneous environment of tooth enamel. According to the results of the comparative analysis, the most favorable results in terms of the timing of development, frequency and severity of deformation defects were obtained in samples of demineralized enamel after its treatment using a modified caries infiltration technique followed by coating with a bioactive hybrid glass ionomer.

Keywords. Composite materials, aesthetic and functional restoration, enamel caries, stress-strain state, equivalent cyclic tests.

ВВЕДЕНИЕ

Эстетико-функциональная реставрация (ЭФР) утраченных тканей зубов (дентина, эмали, цемента) – наиболее распространенная лечебная процедура на поликлиническом приеме терапевта-стоматолога и врача-стоматолога общей практики. Ключевая роль в ЭФР зубов отводится современным композитным материалам (КМ), требования к которым, несмотря на их многообразие на стоматологическом рынке, постоянно растут. Современное стоматологическое материаловедение и консервативно-профилактическая стоматология непротиворечиво выделяют следующие основные перспективные направления разработки новых композитных материалов для ЭФР: биоактивных композитов с антимикробными / реминерализующими ингредиентами; упроченных композитов, в том числе армированных волокнами; быстротвердеющих композитов; КМ с более высокими адгезивными свойствами и повышенной трещиностойкостью для обеспечения эксплуатационной живучести материала в отдаленные сроки после проведенной ЭФР [1; 2]. Оптимальный баланс прочностных и вязкостных свойств позволяет улучшить прилипаемость / краевую адаптацию КМ к твердым тканям зуба (ТТЗ), улучшить его манипуляционные характеристики, обеспечить стабильность полученных результатов ЭФР во времени. Одним из современных трендов

стоматологического материаловедения в плане ЭФР являются технологии улучшения физико-механических свойств КМ путем термо-, вибро- или механической активации материала или их комбинирования [3; 4]. Модернизация ЭФР идет и по пути создания новых, более совершенных адгезивных и полимеризационных систем, технологий кондиционирования ТТЗ перед пломбированием [5; 6]. Показательно, что КМ традиционно востребованы не только для замещения собственно дефектов дентина или цемента. Экспериментально-клинические исследования [7] убедительно свидетельствуют, что отдельная группа ненаполненных высокотекучих композитов с низкой вязкостью (low viscosity resin) эффективно используется для ультраконсервативной терапии очаговой деминерализации эмали (ОДЭ), применяется в комбинации с традиционным реставрационным лечением или отбеливанием зубов [8; 9]. Как классический пример такого КМ с низкими вязкостными свойствами рассматривается инфильтрант в классическом и усовершенствованных вариантах кариес-инфильтрации (К-И) по технологии ICON (DMG, Germany), в экспериментальных и клинических условиях продемонстрировавших преимущества в сравнении с традиционной реминерализующей терапией [10].

Условия длительного функционирования КМ в полости рта, определяющие долговечность реставрации / инфильтрации ТТЗ,

во многом определяются развитием напряженно-деформированного состояния на границе КМ и тканей зуба (эмали, дентина, цемента). Изучение закономерностей мультифакториальной (механической, химической, биомеханической, термодинамической) биодеградациии инфильтрационного КМ, моделирующие его поведение в тканях зуба при долговременном функционировании бинарной системы «композит – эмаль» в полости рта, теоретически значимо и практически обосновано, хотя подобные исследования немногочисленны. Зарубежное испытательное оборудование (Willytec, MTC-simulator и др.), предназначенное для этих целей, установлено в нескольких крупных центрах биоматериаловедения мирового уровня. Востребованы отечественные разработки подобных симуляционных систем и оборудования, их приведение к стандартам ISO и ГОСТ для квалифицированного тестирования новых стоматологических материалов (в том числе КМ) и лечебно-профилактических технологий.

Цель исследования – в серии эквивалентных циклических испытаний изучить напряженно-деформированное состояние деминерализованной эмали зуба после ее импрегнации композитом низкой вязкости в сроки, эквивалентные длительному периоду функционирования в полости рта; соотнести результаты экспериментов с клиническими наблюдениями лечения кариеса эмали по модифицированной инфильтрационной методике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные и клинические исследования одобрены локальным этическим комитетом, проведены на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики

стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедре общей физики ПГНИУ, в специализированных лабораториях АО «ОДК-СТАР» (г. Пермь). Для эксперимента были отобраны 40 удаленных по показаниям премоляров с сохранной коронкой и корнем, на которых оригинальным методом¹ моделировали кариес эмали (1, 2 код ICDAS), подтверждая его соответствие данными микрокомпьютерной томографии, АСМ- и СЭМ-микроскопии. Случайным образом зубы распределяли на две равноценные группы: основную (на зубах с искусственным кариесом моделировали классическую методику К–И) и группу сравнения, на зубах которой искусственный кариес эмали «лечили» по авторской двухэтапной методике, включающей этап импрегнации очага деминерализации композитом с увеличенной до 4 мин экспозицией кондиционирования эмали и этап покрытия проимпрегнированной эмали слоем биоактивного гибридного стеклоиономера².

Для изучения закономерностей биодеградациии деминерализованной эмали зуба, проимпрегнированной КМ низкой вязкости по классической и разработанной нами комбинированной методике К–И, в работе использован новый отечественный симуляционный комплекс квалификационного оборудования для проведения трибологических испытаний стоматологических материалов и технологий, разрабо-

¹ Гилева О.С., Муравьева М.А., Гилева Е.С., Вальцифер В.А., Нечаев А.И. Способ моделирования очага деминерализации эмали зуба. Патент на изобретение RU 2503067 C1, 27.12.2013. Заявка № 2012147965/14 от 12.11.2012.

² Гилева О.С., Шакуля М.А., Левицкая А.Д., Сюткина Е.С., Серебренникова Е.В. Способ лечения очаговой деминерализации эмали зуба. Патент на изобретение RU 2571334 C1, 20.12.2015. Заявка № 2014146961/14 от 21.11.2014.

танный совместно со специалистами инженерно-технического профиля³.

Для измерения наноперемещений в проинфильтрированной эмали и ее микродеформаций в процессе эквивалентных циклических испытаний материалов нами использован метод лазерной голографической интерферометрии (ЛГИ) со схемой контр-направленного действия с двойным экспонированием, синхронизированный с анализом поверхности эмали методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) и расчетом ее количественных параметров для выявления микротрещин, разрывов и т.д. в зоне раздела материалов [11]. Голограмму после каждого цикла циклических испытаний сравнивали с исходной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам циклических испытаний зубов основной группы, кариес эмали которых лечили по классической методике К–И соответственно рекомендациям фирмы-производителя, через $0,9 \cdot 10^6$ циклов, эквивалентных 9 месяцам функционирования пролеченного зуба в составе зубо-челюстной системы, в 11,2 % случаев методом ЛГИ синхронно с АСМ-анализом поверхности эмали

на границе здоровой и проимпрегнированной эмали определяли микротрещины с ответвлениями (уточнением). Через $1,2 \cdot 10^6$ циклов (эквивалент года после лечения) доля выявленных трещин в эмали возросла до 55,5 %. На аналогичных этапах эквивалентных циклических испытаний, соответствующих 9 и 12 месяцам наблюдения, на поверхности тестируемых образцов зубов, пролеченных в условиях эксперимента по оригинальной двухэтапной методике (импрегнация композитом низкой вязкости с последующим покрытием гибридным стеклоиономером), ни в одном из случаев не выявляли появления микротрещин и других дефектов – краевое прилегание зоны импрегнации к видимо интактной эмали не было нарушено. Более того, только через 60 мин испытаний (эквивалент трехлетнему сроку «эксплуатации» в полости рта проимпрегнированной композитом эмали) выявлялись первые признаки микродеформации ее поверхностных слоев (возрастание кривизны интерференционных полос), однако и на этом этапе не фиксировали ни появления расслоений, ни микротрещин в приграничных участках эмали. Выявленные в условиях эксперимента признаки нарушения деформационного поведения эмали, проинфильтрированной композитом по классической методике, соответствовали фиксируемым нами у 23,9 % из 67 пациентов с очаговой деминерализацией эмали случаев развития вторичного кариеса, видимых линейных дефектов, нарушений краевой адаптации композита в толще эмали в отдаленные сроки наблюдения (через 12,18 месяца после лечения). Результаты экспериментальной оценки «функциональной живучести» особой структурно-неоднородной среды – проимпрегнированная композитом деминерализованная эмаль, заламинированная слоем биоактивного стеклоиономера – в тестируемых образцах группы сравнения соответ-

³ Левицкая АД, Гилева О.С. Устройство для изготовления демпфирующей реплики окклюзионной поверхности зуба *in vitro* для проведения циклических испытаний зуба на осевое сжатие. Патент на полезную модель RU 191943 U1, 28.08.2019. Заявка № 2018145620 от 20.12.2018; Левицкая АД, Гилева О.С. Устройство для вклеивания зуба *in vitro* для проведения циклических испытаний зуба на осевое сжатие. Патент на полезную модель RU 190383 U1, 28.06.2019. Заявка № 2018145617 от 20.12.2018; Левицкая АД, Гилева О.С. Устройство для центрирования зуба *in vitro* для проведения циклических испытаний зуба на осевое сжатие. Патент на полезную модель RU 191894 U1, 26.08.2019. Заявка № 2018145619 от 20.12.2018; Левицкая АД, Гилева О.С. Устройство для проведения циклических испытаний зубов *in vitro* на осевое сжатие. Патент на изобретение RU 2704208 C1, 24.10.2019. Заявка № 2018145123 от 18.12.2018.

ствовавали данным проведенных клинических наблюдений (отсутствие признаков вторичного / рецидивного кариеса в течение 1,5 лет после проведенного лечения, единичные случаи появления дефектов (нарушений приграничной адаптации) на поверхности эмали после 18 месяцев наблюдения.

По результатам испытаний отмечали также, что использованная в работе отечественная симуляционная система эквивалентных циклических испытаний тестируемых образцов, отличающаяся оригинальностью конструкционных решений, методиками оценки эксплуатационных характеристик тестируемых образцов, подходами к регуляции скорости нарастания нагрузок, выбором температурных режимов, способами поддержания жидкостного гомеостаза искусственной слюной оригинального состава, максимально приближающими эксперименты *in vitro* к реальным условиям длительного функционирования зубов в полости рта, продемонстрировала высокие квалификационные характеристики.

Известно, что анализ напряженно-деформированного состояния в процессе трибологических испытаний традиционно проводится методами тензометрии, фотоупругости, цифровой динамической спектр-фотографии или с использованием математических моделей. Использование в этих целях метода ЛГИ не только охарактеризовалось новизной подхода, но и продемонстрировало хорошие результаты как в плане объективности и воспроизводимости полученных результатов, так и наглядности их представления. Таким образом, полученная по результатам эквивалентных клинических испытаний сумма физических знаний позволила определить критические периоды, «фокусы» и типы деформаций в деминерализованной эмали до и после проведения различных лечебных методик. Получены новые данные о закономерностях

биodeградации композитного материала в составе деминерализованной эмали, подтвердившие правильность выбранного ультраконсервативного подхода к ее лечению на основе импрегнации пораженных зон эмали текучим композитом с пролонгированным предварительным этапом кондиционирования и последующим финишным ламинированием проинфильтрированной и перифокальной эмали биоактивным стеклоиономером.

ВЫВОДЫ

1. Эквивалентные циклические испытания образцов зубов с кариесом эмали, пролеченных по классической методике кариес-инфильтрации, объясняют выявляемую клинически высокую (23,9 %) частоту осложнений в виде развития вторичного кариеса через 1–1,5 года после лечения. Экспериментально это отражено появлением у 55,5 % тестируемых образцов микротрещин на сроках, соответствующих 12 месяцам функционирования в полости рта.

2. Преимущества двухэтапной (импрегнация композитом с пролонгированным этапом кондиционирования и последующим покрытием биоактивным стеклоиономером) методики лечения кариеса эмали подтверждены результатами экспериментальных исследований (появление первых признаков микродеформаций поверхности эмали после 18 месяцев наблюдения).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Maas M.S., Alania Y., Natale L.C., Rodrigues M.C., Watts D.C., Braga R.R. Trends in restorative composites research: what is in the future? Braz Oral Res. 2017; 31 (suppl 1): e55. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0055.
2. Гилева О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные

тренды развития. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (6): 61–72. DOI: 10.17816/pmj35661-72 / Gileva O.S. Conservative-and-preventive stomatology: modern trends of development. *Perm Medical Journal* 2018; 35 (6): 61–72. DOI: 10.17816/pmj35661-72 (in Russian).

3. Loumprinis N., Maier E., Belli R., Petschelt A., Eliades G., Lobbauer U. Viscosity and stickiness of dental resin composites at elevated temperatures. *Dent Mater.* 2021; 37 (3): 413–422. DOI: 10.1016/j.dental.2020.11.024.

4. Гушчин А.А., Адамчик А.А. Способы улучшения физико-механических и химических свойств композитных пломбировочных материалов. Пульс: медико-фармацевтический журнал 2020; 22 (2): 36–41. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-2-36-41 / Guschin A.A., Adamchik A.A. Methods for improving the physicomachanical and chemical properties of composite filling materials. *Pulse: medical & pharmaceutical journal* 2020; 22 (2): 36–41. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-2-36-41 (in Russian).

5. Алексеев В.В., Максут Н.Б. Новейшие тенденции в реставрационной стоматологии. Материалы V Конференции с международным участием «По итогам НИР: наука и практика в стоматологии». *Scientist* 2023; 3 (25): 73–79. / Alekseev V.V., Maksut N.B. Noveishie tendentsii v restavratsionnoi stomatologii. Materialy V Konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Po itogam NIR nauka i praktika v stomatologii. *Scientist* 2023; 3 (25): 73–79 (in Russian).

6. Хайдаров А.М., Ильясова С.Р. Современные подходы применения композитов текучей консистенции для эстетической реставрации зубов. Проблемы биологии и медицины 2020; 116 (1): 277–282. DOI: 10.38096/2181-5674.2020.1.00070 / Khaidarov A.M., Ilyasova S.R. Modern approaches to the use of composites of fluid consistency for aesthetic restoration of teeth. *Problems of Biology and*

Medicine 2020; 116 (1): 277–282. DOI: 10.38096/2181-5674.2020.1.00070 (in Russian).

7. Гилева О.С., Муравьева М.А., Свистков А.Л., Изюмов Р.И., Левицкая А.Д. Экспериментальное исследование поверхности эмали зуба при различных лечебно-профилактических воздействиях. Вестник Пермского научного центра УрО РАН. 2017; 3: 15–21. / Gileva O.S., Muraveva M.A., Svistkov A.L., Izyumov R.I., Levitskaya A.D. Experimental research of the enamel surface of a tooth after different kinds of treatment. *Perm Federal Research Centre Journal* 2017; 3: 15–21 (in Russian).

8. Макеева И.М., Скатова Е.А., Власова Н.Н. Клинико-лабораторное обоснование способа лечения кариеса методом инфильтрации в комбинации с профессиональным отбеливанием. Часть 1. Клиническая стоматология. 2011; 57 (1): 24–26. / Makeeva I.M., Skatova E.A., Vlasova N.N. Clinical and laboratory grounds of caries treatment by means of the infiltration method combined with chair-side teeth whitening. Part 1. *Clinical dentistry* 2011; 57 (1): 24–26 (in Russian).

9. Морозов И.А., Свистков А.Л., Гилева О.С., Ерофеева Е.С. Экспериментальное исследование влияния клинического отбеливания на микроструктуру поверхности эмали зубов. Российский журнал биомеханики 2010; 14 (1): 56–64. / Morozov I.A., Svistkov A.L., Gileva O.S., Erofeeva E.S. Experimental investigation of the influence of bleaching on enamel surface microstructure. *Russian Journal of Biomechanics* 2010; 14 (1): 56–64 (in Russian).

10. Гилева О.С., Левицкая А.Д. Экспериментальный анализ показателей трещиностойкости деминерализованной эмали зуба после проведения комбинированного инфильтрационного лечения. Пермский медицинский журнал 2021; 38 (3): 110–121. DOI: 10.17816/pmj383110-121 / Gileva O.S., Levitskaya A.D. Experimental analysis of crack resistance indicators of demineralized tooth enamel after combined infiltration treatment. *Perm*

Medical Journal 2021; 38 (3): 110–121. DOI: 10.17816/pmj383110-121 (in Russian).

11. Левицкая А.Д., Гилева О.С., Даурова Ф.Ю., Акмалова Г.М. Метод лазерной голографической интерферометрии для анализа микродеформаций деминерализованной эмали в процессе лечения. XXII Зимняя школа по механике сплошных сред: тезисы докладов. Пермь 2021; 193–194. *Levitskaya A.D., Gileva O.S., Daurova F.Yu., Akmalova G.M. Metod lazernoy golograficheskoy interferometrii dlya analiza mikrodeformatsiy demineralizovannoy emali v protsesse lecheniya. XXII Zimnyaya shkola po mekhanike sploshnykh sred: tezisy dokladov, Perm' 2021; 193–194 (in Russian).*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Гилева О.С. – концепция и дизайн исследования.

Левицкая А.Д., Бекжанова О.Е., Килина М.Ю., Сычева М.А. – сбор и обработка материала.

Либик Т.В. – статистическая обработка.

Гилева О.С. – написание текста.

Либик Т.В. – редактирование.

Поступила: 12.01.2024

Одобрена: 18.01.2024

Принята к публикации: 25.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Комплексный подход к изучению биodeградации композитных материалов для восстановления твердых тканей зубов / О.С. Гилева, А.Д. Левицкая, О.Е. Бекжанова, Т.В. Либик, М.Ю. Килина, М.А. Сычева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 73–80. DOI: 10.17816/pmj41173-80

Please cite this article in English as: Gileva O.S., Levitskaya A.D., Bekzhanova O.E., Libik T.V., Kilina M.Yu., Sycheva M.A. Integrated approach to the study of biodegradation of composite materials for the restoration of hard dental tissues. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 73–80. DOI: 10.17816/pmj41173-80

Научная статья

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.17816/pmj41181-89

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В ОТДАЛЕННОМ ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Е.В. Южакова*, Ж.Г. Шанько, Е.Н. Смирнова

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

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH OBESITY IN LATE POST-COVID PERIOD

E.V. Yuzhakova*, Z.G. Shanko, E.N. Smirnova

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

Цель. Изучить факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) у лиц с ожирением, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Проанализирована 61 история болезни и выписки амбулаторных карт пациентов с ожирением, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени в период 02.2021–04.2022. Изучены демографические, лабораторные и клинические параметры в период госпитализации и спустя 12 месяцев с момента выписки из стационара. По уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) больные исходно были разделены на две группы: группу 1 составили 46 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и группу 2 – 15 человек без углеводных нарушений. Количественные данные представлены в виде медианы.

Результаты. Медиана возраста 61 больного составила 64 (59–66) года. Медиана HbA_{1c} 6,0 (5,6–6,2) %, индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) – 34 (33–35) кг/м². После выписки из стационара 24 пациента из 1-й группы, принимавшие ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4), сформировали подгруппу 1А, в подгруппу 1Б вошли 22 пациента, не принимавшие терапию по причине отказа. К настоящему времени СД2 диагностирован у 2 пациентов из подгруппы 1А и у 10 человек из подгруппы

© Южакова Е.В., Шанько Ж.Г., Смирнова Е.Н., 2024

тел.: +7 912 592 70 80

e-mail: uzkaty@mail.ru

[Южакова Е.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-5262-9378; Шанько Ж.Г. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0009-0003-7873-0505; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2727-5226].

© Yuzhakova E.V., Shanko Z.G., Smirnova E.N., 2024

tel. +7 912 592 70 80

e-mail: uzkaty@mail.ru

[Yuzhakova E.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0001-5262-9378; Shanko Z.G. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0009-0003-7873-0505; Smirnova E.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-2727-5226].

1Б ($\chi^2 = 8,2$; $p = 0,004$). Значения HbA1c, глюкозы плазмы натощак и ИМТ в период госпитализации по причине COVID-19 были достоверно выше у пациентов с развившимся в позднем постковидном периоде СД2 ($n = 12$) по сравнению с пациентами без СД2 ($n = 34$) ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляция между риском развития СД2 и HbA1c, глюкозой плазмы натощак, ИМТ ($R = 0,5$, $p < 0,05$; $R = 0,74$, $p < 0,05$; $R = 0,54$, $p < 0,05$, соответственно). В группе 2 в настоящее время диагноз СД2 установлен у 2 мужчин с ИМТ более 40 кг/м^2 . При сравнении подгруппы 1Б и группы 2 выявлено, что СД2 в постковидном периоде встречается при наличии предшествующих углеводных нарушений у каждого второго пациента: у 10 человек из 22 в подгруппе 1Б против 2 человек из группы 2 (каждый 7-й пациент) ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$). Для определения относительного риска (RR) взят online-калькулятор с medstatistic.ru.

Выводы. Таким образом, наличие гипергликемии (нарушение толерантности к глюкозе) увеличивает риск развития СД2 в отдаленном постковидном периоде. У пациентов с гипергликемией во время госпитализации с COVID-19, не получавших инкретиновую терапию (подгруппа 1Б), риск развития СД2 увеличивался в 3,4 раза (ДИ 95 % = 0,87–13,40). У пациентов, получавших инкретин (подгруппа 1А), риск развития СД2 увеличивался в 0,6 раза (ДИ 95 % = 0,09–3,97). Следует предположить, что инкретиновая терапия профилирует развитие СД2 у пациентов с гипергликемией после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова. Ожирение, COVID-19, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

Objective. To study the risk factors for developing type 2 diabetes mellitus in patients with obesity after COVID-19.

Materials and methods. 61 case histories and outpatient card abstracts of patients with obesity, who suffered from moderate and severe forms of COVID-19 from 02.2021–04.2022 were analyzed. Demographic, laboratory and clinical parameters were studied during hospitalization and 12 months after discharge from the hospital. All patients initially were divided into 2 groups according to the glycated hemoglobin level. Group 1 consisted of 46 patients with prediabetes and group 2 included 15 patients without carbohydrate disorders.

Results. The median age of all patients was 64 (59–66) years. Median of HbA1c was 6,0 (5,6–6,2) %, BMI – 34 (33–35) kg/m^2 . 24 patients from group 1, who took DPP-4-inhibitors in early post-COVID-19 period constituted subgroup 1A and 22 patients, who refused treatment with these drugs, constituted subgroup 1B. Currently, 2 patients from subgroup 1A and 10 patients from subgroup 1B ($\chi^2 = 8,2$ $p = 0,004$) have been diagnosed with DM2. In patients who developed DM2 in late post-COVID period the levels of HbA1c, fasting plasms glucose and BMI at the time of admission to the hospital were significantly higher ($n = 12$) than in patients with persistent prediabetes ($n = 34$), ($p < 0,05$). Positive correlation between these parameters and the risk of developing DM2 ($R = 0,5$, $p < 0,05$; $R = 0,74$, $p < 0,05$; $R = 0,54$, $p < 0,05$, respectively) was determined. In group 2, DM2 is currently diagnosed in 2 male patients with BMI over 40 kg/m^2 . When comparing subgroup 1B and group 2, it was found out that DM2 in the post-COVID period occurs in every second patient with the previous initial carbohydrate disorders: in 10 people of 22 – in subgroup 1B (every 2nd patient) versus 2 patients from group 2 (every 7th patient), ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$). Online calculator from medstatistic. ru was used to determine relative risk (RR).

Conclusions. Thus, presence of impaired glucose tolerance increases the risk of development of DM2 in late post-COVID period. In patients with hyperglycemia on hospitalization for COVID-19, who did not receive incretin therapy (subgroup 1B) risk of DM2 was 3,4 times higher (CI 95 % = 0,87–13,40). Patients, who received incretin (subgroup 1A) had risk of DM2 = 0,6 (CI 95 % = 0,09–3,97). It should be assumed that incretin therapy prevents development of DM2 in patients with hyperglycemia/impaired glucose tolerance after COVID-19.

Keywords. Obesity, COVID-19, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl-peptidase-4-inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Начало текущего десятилетия столкнуло две пандемии: ожирения и COVID-19, имеющих взаимоотягощающие патогенетические механизмы. Исследования показали, что па-

циенты с ожирением составляют основную когорту госпитализированных с COVID-19 [1; 2]. Установлено, что наличие ожирения приводит к более тяжелому течению COVID-19 и повышает риск неблагоприятных исходов этой вирусной инфекции [3]. Итоги 2020 г.

показали, что смертность от COVID-19 в 10 раз выше в странах, в которых большая часть взрослого населения имеет избыточный вес [4]. По данным китайских исследователей, ожирение встречается у 41,7 % пациентов с COVID-19, уступая лишь артериальной гипертензии [5]. В силу своей патогенетической общности ожирение часто сочетается с углеводными нарушениями, в том числе среди пациентов с COVID-19 [6]. По данным отечественных исследований «АКТИВ» и «АКТИВ 2» гипергликемия выявлена у 28,9 % пациентов с COVID-19 [7]. У таких больных впервые выявленная гипергликемия может свидетельствовать о наличии сахарного диабета (СД), предиабета либо транзиторной стероид-индуцированной гипергликемии [8]. С целью верификации типа углеводного нарушения в практике широко используется определение гликированного гемоглобина. Не все пациенты, особенно без установленного диагноза СД, имеют нормальные цифры гликемии и в период реконвалесценции после COVID-19. Перенесенная инфекция COVID-19 способствует ухудшению контроля уже имеющегося СД, прогрессированию предиабета в диабет, что усугубляет течение постковидного синдрома в данной категории больных [9; 10]. Большое внимание исследователей приковано к новым случаям заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2) после этого вирусного заболевания. Риск развития СД2 после перенесенного COVID-19 в 4,9 % выше, чем в среднем в популяции [11]. На наш взгляд, особого внимания заслуживает группа пациентов с предиабетом, так как они имеют больший риск развития СД2. Установлено, что наличие СД утяжеляло течение COVID-19, в связи с чем поиск препаратов, не только снижающих гипергликемию, но и улучшающих прогноз, продолжался в течение всего времени эпидемии. К настоящему времени проанализированы эффекты ос-

новных групп сахароснижающих препаратов (ССП) на течение острого периода COVID-19 у пациентов с СД2. Перспективными и приоритетными группами ССП в лечении постковидной гипергликемии являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) и ингибиторы глюкозонаatriевого ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2), однако отсутствуют данные по их применению у пациентов с предиабетом (назначение *of label*) и гипергликемией [10]. Малочисленны работы, посвященные анализу исходов впервые выявленной гипергликемии на фоне COVID-19 у пациентов с предиабетом в отдаленном постковидном периоде.

Цель исследования – оценить значимость факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с ожирением, перенесших COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 61 истории болезни и выписок амбулаторных карт пациентов с ожирением, перенесших COVID-19 среднетяжелой степени в период 02.2021–04.2022. Изучены демографические, лабораторные и клинические параметры в период госпитализации и спустя 12 месяцев с момента выписки из стационара. Лабораторные данные включают в себя определение значения гемоглобина, СОЭ, глюкозы плазмы крови, гликированного гемоглобина (HbA1c, %), D-димера, прокальцитонина, которые определялись на 2-й день госпитализации. Данные взяты из электронных историй болезни. Критерии включения: возраст старше 50 лет, подтвержденный по данным КТ органов грудной клетки и методом ПЦР диагноз COVID-19, ИМТ выше 30 кг/м², уровень HbA1c (%) при поступлении менее 6,5 %. Все больные получали терапию глюкокортикостероидами в острую фазу заболевания

COVID-19. По уровню HbA1c (%), определенному при поступлении в стационар, пациентов исходно разделили на две группы: 46 пациентов с предиабетом ($HbA1c < 6,5\% - > 5,8\%$) составили группу 1, 15 человек без углеводных нарушений – группу 2. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета Statistica 6. Количественные признаки представлены в виде медианы. Оценка достоверности различий между группами проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам: критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 . Для корреляционного анализа использован критерий Спирмена (R). Для определения относительного риска (RR) взят online-калькулятор с medstatistic.ru.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста 61 больного составила 64 (59–66) года; из общего числа пациентов 34 мужчины (56 %) и 27 (44 %) женщин. Медианы гликированного гемоглобина составила 6,0 (5,6–6,2) %, ИМТ – 34 (33–35) кг/м². Проведен сравнительный анализ всех параметров между группами больных исходно. Данные представлены в табл. 1.

После выписки из стационара пациентам группы 1 была рекомендована комбинация метформина и иДПП-4 в течение трех месяцев, с дальнейшим обращением к эндокринологу.

Следует дать пояснение по поводу назначения иДПП-4 в группе с наличием нарушений толерантности к глюкозе (НТГ). На момент выписки из стационара всем пациентам из группы 1 (НТГ) был выставлен диагноз СД2, который устанавливался на основании проведенных дополнительных исследований гликемии во время госпитализации, несмотря на то, что исходно уровень HbA1c был менее 6,5 %. Учитывался факт малой доступности специалистов – эндокринологов – амбулаторно в тот момент, что требовало от эндокринологов стационара назначения сахароснижающей терапии при выписке. Поэтому применение иДПП-4 в данной ситуации было показано. Кроме того, к тому времени предоставлялась информация о благоприятном влиянии инкретиновой терапии на течение и исходы СД при COVID-19 [12; 13]. Таким образом, формально эти пациенты имели диагноз СД2, однако с позиции сегодняшних представлений мы продолжили трактовать их состояние как НТГ.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных параметров в группах 1 и 2 (медиана)

Параметр	Группа 1, $n = 46$	Группа 2, $n = 15$	P
Возраст, лет	64 (59–67)	63 (58–65)	н.д.
ИМТ, кг/м ²	34,5 (33,5–35,0)	35,0 (34,0–39,0)	н.д.
Гемоглобин, г/л	125 (120–128)	127 (120–138)	н.д.
СОЭ, мм/ч	62 (55–67)	49,5 (32–60)	н.д.
Глюкоза, ммоль/л	8,1 (7,9–9,1)	6,5 (5,9–7,3)	0,000
Гликированный гемоглобин, %	6,0 (6,0–6,2)	5,3 (5,2–5,5)	0,000
Прокальцитонин, нг/мл	1,2 (0,22–2,1)	0,8 (0,2–1,6)	н.д.
СРБ, мг/л	53,5 (24–83,5)	43 (12–79)	н.д.

Примечание: н.д. – здесь и далее – нет данных.

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных параметров в подгруппах 1А и 1Б (медиана)

Параметр	Подгруппа 1А, $n = 24$	Подгруппа 1Б, $n = 22$	P
Возраст, лет	63,5 (60,5–67)	62 (56–69)	н.д.
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	33,0 (32,5–35,0)	34,0 (34,0–36,0)	н.д.
Гемоглобин, г/л	126 (121–128)	122 (120–135)	н.д.
СОЭ, мм/ч	60 (57–61)	59,5 (42–63)	н.д.
Глюкоза, ммоль/л	8,0 (7,7–8,8)	8,2 (7,9–8,9)	н.д.
Гликированный гемоглобин, %	6,0 (5,9–6,2)	6,1 (5,8–6,3)	н.д.
Прокальцитонин, нг/мл	1,4 (0,25–2,0)	0,9 (0,4–1,8)	н.д.
СРБ, мг/л	43,5 (24–76,5)	48 (32–80)	н.д.

Установлено, что из 46 пациентов указанные препараты не менее трех месяцев принимали 24 человека, составившие подгруппу 1А, а 22 пациента, отказавшиеся от лечения, составили подгруппу 1Б. Достоверной разницы между основными параметрами в подгруппах в период госпитализации не обнаружено (табл. 2).

К моменту консультации эндокринолога амбулаторно через 4–6 месяцев после госпитализации пациенты терапию иДПП-4 и метформина не принимали. После проведенного дополнительного анализа состояние пациентов было реклассифицировано. К этому времени диагноз СД2 установлен у 2 человек из подгруппы 1А и у 10 из подгруппы 1Б ($\chi^2 = 8,2$; $p = 0,004$). У пациентов с подтвержденным в настоящее время СД2 ($n = 12$) в период госпитализации значения HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак и ИМТ оказались достоверно выше, по сравнению с соответствующими данными тех, кто сохранил состояние предиабета ($n = 34$; $p < 0,05$) (рис. 1–3). У пациентов с сохраняющимся состоянием предиабета медиана значений HbA_{1c} составила 6,0 (5,8–6,1) %, глюкозы плазмы натощак – 8,0 (7,7–8,2) ммоль/л, ИМТ – 34 (32–35) $\text{кг}/\text{м}^2$, против 6,35 (6,2–6,4) %, 10,25 (9,4–11,1) ммоль/л и 35,5 (34,5–37) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,05$) соответственно (см. рис. 1–3).

Обнаружена положительная корреляция между максимальными значениями гликемии плазмы крови натощак, гликированным гемоглином, ИМТ и риском развития СД2 ($R = 0,5$, $p < 0,05$; $R = 0,74$, $p < 0,05$; $R = 0,54$, $p < 0,05$ соответственно). Достоверных различий по возрасту, уровню острофазных белков и степени поражения легочной ткани во время госпитализации между группами пациентов с появившимся СД2 и сохраняющимся предиабетом не установлено.

В группе 2 в настоящее время диагноз СД2 установлен у 2 пациентов мужского пола с морбидным ожирением (ИМТ более 40 $\text{кг}/\text{м}^2$). При сравнении данных подгруппы 1Б

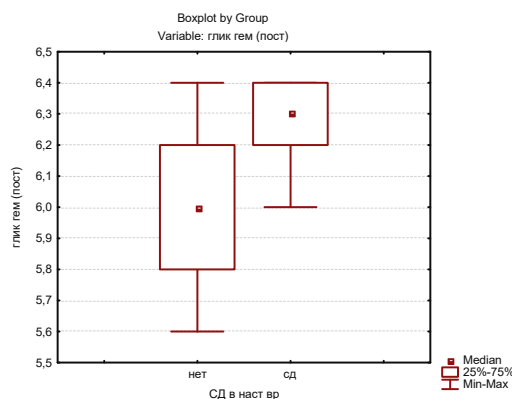


Рис. 1. Значения HbA_{1c} в период госпитализации у пациентов с установленным в настоящее время диагнозом СД2 и сохраняющимся предиабетом

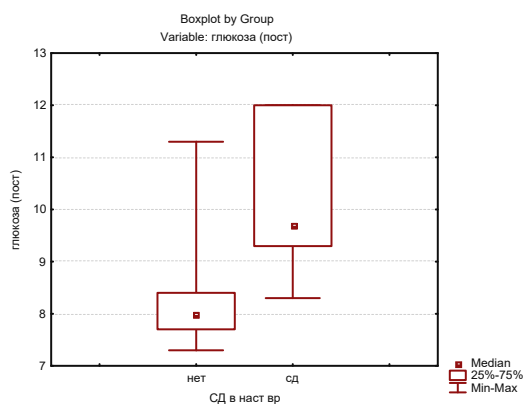


Рис. 2. Максимальные значения глюкозы плазмы в период госпитализации у пациентов с установленным в настоящее время диагнозом СД2 и сохраняющимся предиабетом

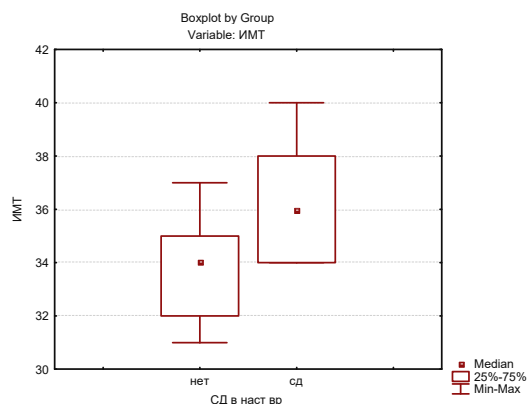


Рис. 3. Значения ИМТ в период госпитализации у пациентов с установленным в настоящее время диагнозом СД2 и сохраняющимся предиабетом

и группы 2 выявлено, что СД2 в постковидном периоде встречается при наличии предшествующих углеводных нарушений у каждого второго пациента, не применявших лечения: у 10 человек из 22 в подгруппе 1Б против 2 человек из группы 2 (каждый 7-й пациент) ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$). При сравнении данных подгруппы 1А и группы 2 выявлено, что СД2 в постковидном периоде встречается у каждого 11-го пациента с гипергликемией, получавше-

го терапию иДПП-4, и у каждого 6–7-го пациента без углеводных нарушений во время госпитализации ($p > 0,05$). У пациентов, не получавших инкретиновую терапию (подгруппа 1Б), риск развития СД2 увеличивался в 3,4 раза (ДИ 95 % = 0,87–13,40). У пациентов, получавших инкретин (подгруппа 1А), риск развития СД2 увеличивался всего в 0,6 раза (ДИ 95 % = 0,09–3,97). Таким образом, пациенты с гипергликемией, получавшие иДПП-4 в раннем постковидном периоде, и пациенты без углеводных нарушений имеют одинаковую частоту СД2 в отдаленном периоде. Следует предположить, что иДПП-4 снижают риски развития СД2 у пациентов с гипергликемией после перенесенного COVID-19. Протективная роль иДПП-4 при COVID-19 представлена в ряде работ и обосновывает применение этой группы препаратов у пациентов с СД2, перенесших ковидную инфекцию. Опубликованы результаты исследований, продемонстрировавшие, что пациенты, принимавшие иДПП-4, имели более легкое течение этой вирусной инфекции [14; 15]. Механизм, благодаря которому иДПП-4 защищает организм от тяжелого течения COVID-19, изучен и обусловлен ингибированием фермента ДПП-4. Установлено, что высокий уровень этого фермента повышает восприимчивость организма к вирусу SARS-CoV-2, уменьшает действие инкретинов, провоцируя гипергликемию и повышает выработку провоспалительных факторов [16]. Не только пациенты с СД2, но и пациенты с ожирением имеют повышенную активность ДПП-4, что влияет как на течение острой фазы COVID-19, так и на постковидный период и риск развития СД2.

Выводы

Решающее значение в развитии СД2 у пациентов с ожирением, перенесших COVID-19 в средней и тяжелой форме, имеют предшествующие углеводные нарушения (предиабет)

и высокие значения ИМТ. Наличие гипергликемии (нарушение толерантности к глюкозе) увеличивает риск развития СД2 в отдаленном постковидном периоде. Протективную роль в этом процессе может играть терапия метформином и иДПП-4. Отсутствие инкретиновой терапии у пациентов с гипергликемией после перенесенного COVID-19 приводит к развитию СД2 в 3,5 раза чаще, чем у лиц, принимавших иДПП-4. Следует предположить, что инкретиновая терапия профилактирует развитие СД2 у пациентов с гипергликемией (нарушением толерантности к глюкозе) после перенесенного COVID-19 и стоит рассматривать возможность назначения данной группы препаратов всем пациентам с ожирением и гипергликемией. Пациентам с ожирением без углеводных нарушений с целью снижения риска развития СД2 следует рекомендовать снижение веса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. medRxiv. January 2020: 2020.04.08.20057794. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
2. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Ravry V., Noulette J., Duhamel A., Labreuche J., Mathieu D., Pattou F., Jourdain M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity. 2020; 28 (7): 1195–1199. DOI: 10.1002/oby.22831
3. Cai Q, Chen F, Wang T., Luo F., Liu X., Wu Q., He Q., Wang Z., Liu Z., Liu Y., Liu L., Chen J., Xu L. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care. 2020; 43 (7): 1392–8. DOI: 10.2337/dc20-0576
4. Фурсов А.Б., Останов О.Б., Фурсов Р.А. Ожирение и COVID-19 – признаки конвергенции двух пандемий. Рекомендации по борьбе с ожирением, основанных на принципах “ROOTS”. Ожирение и метаболизм 2021; 18 (4): 456–464. DOI: 10.14341/omet12745 / Fursov A.B., Ostanov O.B., Fursov R.A. Obesity and COVID-19 are signs of the convergence of two pandemics. Recommendations for combating obesity based on the principles of “ROOTS”. *Ozhirenie i metabolism* 2021; 18 (4): 456–464. DOI: 10.14341/omet12745 (in Russian).
5. Huang C, Wang Y, Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.101/S0140-6736(20)30183-5.
6. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии. Ожирение и метаболизм 2020; 17 (4): 375–384. DOI: 10.14341/omet12663 / Demidova T.Ju., Volkova E.I., Gricevich E.Ju. Features of the course and consequences of COVID-19 in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Ozhirenie i metabolism* 2020; 17 (4): 375–384. DOI: 10.14341/omet12663 (in Russian).
7. Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Самусь И.В., Мельников Е.С., Трубникова М.А., Арутюнов А.Г. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19

по данным регистров АКТИВ и АКТИВ2. Проблемы эндокринологии 2023; 69 (1): 36–49. DOI: 10.14341/probl13175 / Salubov V.V., Arutjunov G.P., Tarlovskaja E.I., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Samus' I.V., Mel'nikov E.S., Trubnikova M.A., Arutjunov A.G. The impact of carbohydrate metabolism disorders on early and long-term clinical outcomes in patients with COVID-19 according to the ACTIV and ACTIV2 registers. *Problemy jendokriologii* 2023; 69 (1): 36–49. DOI: 10.14341/probl13175 (in Russian).

8. Шаталова О.В., Глазова Г.М., Пономарева А.В. Синдром гипергликемии при новой коронавирусной инфекции. Лекарственный вестник 2022; 23 (1): 18–21 / Sbatalova O.V., Glazova G.M., Ponomareva A.V. Hyperglycemia syndrome during new coronavirus infection. *Lekarstvennyj vestnik* 2022; 23 (1): 18–21 (in Russian).

9. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Приколота О.А., Приколота А.В., Могилевская К.Э. Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома, есть ли связь? Архив внутренней медицины 2023; 13 (2): 129–135. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135 / Ignatenko G.A., Bagrij A.E., Prikolota O.A., Prikolota A.V., Mogilevskaja K.E. Antihyperglycemic therapy and the course of post-Covid syndrome, is there a connection? *Arhiv vnutrennej mediciny* 2023; 13 (2): 129–135. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135 (in Russian).

10. Мартынов А.И., Маляев А.Г., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М. Поражение эндокринной системы при Long-COVID-инфекции. Терапия 2022; 1: 1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 / Martynov A.I., Maljaev A.G., Demidova T.Ju., Mkrtumjan A.M. Damage to the endocrine system during Long-COVID infection. *Therapy* 2022; 1: 1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 (in Russian).

11. Ayoubkhani D., Khunti K., Maddox T.N., Humberstone B., Diamond S.I. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalization with coronavirus: A retrospective cohort study. medRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.15.21249885

12. Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А., Ураков А.Л., Синюшкина С.Д., Пряжников М.И., Горинова А.В., Ловцова Л.В., Занозина О.В. Иммуотропные эффекты сахароснижающих средств на фоне коронавирусной инфекции: взгляд с позиции фармакогенетики. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2022; 20 (3): 269–279 / Gurevich K.G., Sorokina Ju.A., Urakov AL., Sinjushkina S.D., Prjazbnikov M.I., Gorinova A.V., Lovcova L.V., Zanozina O.V. Immunotropic effects of hypoglycemic drugs against the background of coronavirus infection: a view from the perspective of pharmacogenetics. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii* 2022; 20 (3): 269–279 (in Russian).

13. Li Y., Zhang Z., Yang L., Lian X., Xie Y., Li S., Xin S., Cao P., Lu J. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. iScience. 2020; 23 (8): 101400. DOI: 10.1186/s13098-021-00639-2

14. Solerte S.B., D'addio F., Trevisan R., Lovatti I., Rossi A., Pastore I. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study Diabetes Care. 2020 Dec; 43 (12): 2999–3006. DOI: 10.2337/dc20-1521

15. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusty N., Alexiou A., Batith G.I-S. Impact of Sitagliptin on Non-diabetic Covid-19 Patients. Curr Mol Pharmacol. 2022; 15 (4): 683–692. DOI: 10.2174/1874467214666210902115650

16. Сорокина Ю.А., Суханов С.А., Нуколаева А.А. Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2-го типа и

COVID-19. Эффективная фармакотерапия 2022; 18 (6): 10–19. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-6-10-19 / Sorokina Ju.A., Subanov S.A., Nikolaeva A.A Antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19. *Jefferktivnaja farmakoterapija* 2022; 18 (6): 10–19 DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-6-10-19 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 15.01.2024

Одобрена: 20.01.2024

Принята к публикации: 25.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Южакова, Е.В. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ожирением в отдаленном постковидном периоде / Е.В. Южакова, Ж.Г. Шанько, Е.Н. Смирнова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 81–89. DOI: 10.17816/pmj41181-89

Please cite this article in English as: Yuzhakova E.V., Shanko Z.G., Smirnova E.N. Risk factors for development of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity in late post-COVID period. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 81-89. DOI: 10.17816/pmj41181-89

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.441-006.6+616.531

DOI: 10.17816/pmj41190-107

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НЕРАЗРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ АГРЕССИВНЫХ ВАРИАНТОВ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В. Коротовский, С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов*

*Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,
Российская Федерация*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND UNSOLVED ISSUES IN DIAGNOSIS OF AGGRESSIVE FORMS OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

D.V. Korotovskiy, S.V. Sergiiko, S.A. Lukyanov*

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является заболеванием, благоприятным по клиническому течению и выживаемости, в сравнении с другими опухолями человека. Большая часть ДРЩЖ (до 85 %) представлена различными вариантами папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), среди них встречаются агрессивные формы ПРЩЖ, которые характеризуются ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием, резистентностью к радиойодтерапии (РЙТ), а также низкими показателями безрецидивной выживаемости с высокими показателями летальности по срав-

© Коротовский Д.В., Сергийко С.В., Лукьянов С.А., 2024

тел. +7 932 303 33 39

e-mail: korotovskymd@gmail.com

[Коротовский Д.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры общей и детской хирургии, ORCID: 0000-0003-2198-4793; eLibrary SPIN: 8004-6158; Сергийко С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и детской хирургии, ORCID: 0000-0001-6694-9030; eLibrary SPIN: 5558-1362; Лукьянов С.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и детской хирургии, ORCID: 0000-0001-5559-9872; Scopus Author ID: 7004533175; eLibrary SPIN: 9933-8710].

© Korotovskiy D.V., Sergiiko S.V., Lukyanov S.A., 2024

tel. +7 932 303 33 39

e-mail: korotovskymd@gmail.com

[Korotovskiy D.V. (*contact person) – Resident of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: 0000-0003-2198-4793, eLibrary SPIN: 8004-6158; Sergiiko S.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: 0000-0001-6694-9030, eLibrary SPIN: 5558-1362; Lukyanov S.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: 0000-0001-5559-9872, Scopus Author ID: 7004533175; eLibrary SPIN: 9933-8710].

нению с другими вариантами ПРЩЖ. Дооперационная диагностика ПРЩЖ основана на результатах ультразвукового исследования (УЗИ) и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с цитологическим исследованием аспирата. При этом возможности цитологического исследования в определении гистологического типа ПРЩЖ ограничены, что не позволяет спрогнозировать его агрессивность и адекватно планировать лечебную тактику. Одним из перспективных методов, показавших свою эффективность в прогнозировании агрессивности ПРЩЖ, является молекулярно-генетическое исследование клеточного материала опухоли с определением специфических мутаций в генах BRAF, TERT, RAS и количественная оценка онкогенных и онкосупрессорных микроРНК. Некоторые из этих показателей уже используются в морфологической классификации опухолей эндокринной системы. При этом в литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи молекулярно-генетического портрета ПРЩЖ с клиническими проявлениями его агрессивности (экстратиреоидный рост опухоли, раннее метастазирование и радиойодрезистентность) и его патоморфологической структурой. Проводится анализ литературных данных, касающихся диагностики агрессивных вариантов ПРЩЖ.

Ключевые слова. Агрессивные варианты, папиллярный рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое исследование, микроРНК, мутация BRAF.

Differentiated thyroid cancer (DTC) is a disease with a favorable clinical course and high survival rate compared to other epithelial tumors. The majority of DTC (up to 85 %) is represented by various subtypes of papillary thyroid cancer (PTC). Aggressive forms of PTC characterized by early lymphogenous and hematogenous metastasis, low avidity to radioiodine therapy (RIT), low relapse-free survival rates and high mortality rate compared to other types of PTC occur among them. Preoperative diagnosis of PTC is based on the results of ultrasound (US) examination and fine-needle aspiration biopsy (FNA) with cytological examination of the aspirate. At the same time, the capabilities of cytological examination in determining the histological type of PTC are limited and it does not allow to predict its aggressiveness and plan adequate treatment. Molecular genetic tests of the tumor cytological and morphological material are effective in prognosis of aggressiveness of PTC due to the determination of specific mutations in the BRAF, TERT, RAS genes and the quantitative expression of oncogenic and tumor suppressive microRNAs. Some of these indicators are already used in the morphological classification of tumors of the endocrine system.

At the same time, there are contradictory data concerning the connection of the molecular genetic portrait of PTC, the clinical manifestations of its aggressiveness (extrathyroidal invasion, early metastasis, and radioiodine resistance) and its pathomorphological structure. We tried to summarize and analyze the literature data regarding the diagnosis of aggressive variants of PTC.

Keywords. Aggressive variants, papillary thyroid carcinoma, molecular genetic test, microRNA, BRAF mutation.

ВВЕДЕНИЕ

В обзоре использованы научные публикации международной базы данных PubMed, научной электронной библиотеки eLibrary. В процедуре поиска применялись фильтры: дата публикации: с 2013 г. по настоящее время; ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, агрессивные варианты, молекулярно-генетические исследования, микроРНК, мРНК, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, papillary thyroid carcinoma, aggressive variant, hobnail variant, diffuse sclerosing variant, tall cell variant, co-

lumnar cell variant, solid variant, BRAF, RET, RET/PTC, KRAS, NRAS, HRAS, TERT, mRNA; поисковые запросы: диагностика агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы, molecular testing of thyroid nodules, diagnosis and management of thyroid nodules.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) представляет собой гетерогенную группу эпителиальных опухолей, характеризующиеся благоприятным течением и прогнозом, а также высокими показателями выживаемости [1].

Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПРЩЖ) – наиболее распространен-

ный тип рака щитовидной железы, для которого характерна относительно низкая агрессивность с высоким показателем 10-летней безрецидивной выживаемости [2]. У большинства пациентов с ПРЩЖ отмечается индолентное течение опухолевого процесса и чаще всего лечение заканчивается выздоровлением после хирургического вмешательства, даже при наличии метастатического поражения лимфатических узлов [3; 4]. Показатели выживаемости у больных с ДРЩЖ высокие, что связано с наличием небольшой доли пациентов, имеющих отдаленные метастазы и наличие местного рецидива с инвазивным ростом опухоли. Доля пациентов, преодолевающих порог 10-летней выживаемости, сохраняется на уровне 85 % [4–6].

У пациентов с верифицированным цитологическим диагнозом ДРЩЖ показано оперативное лечение первичной опухоли в объеме, определяемом данными предоперационного и интраоперационного обследования (гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия, шейная лимфаденэктомия 2–6-го уровня). Терапия радиоактивным йодом назначается после хирургического лечения на основании послеоперационной стратификации риска персистенции и рецидива опухоли. При развитии радиойодрезистентности пациентам рекомендуется проведение таргетной терапии. Осуществление дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) рекомендуется в качестве паллиативного лечения у пациентов с нерезектабельными метастазами и метастазами, не накапливающими радиоактивный йод [7].

Использование стандартных методов дооперационной диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований щитовидной железы (ТАБ) с цитологическим исследованием биопсионного материала, не может дать четкий ответ о наличии у обследуемого пациента агрес-

сивного подтипа ПРЩЖ. Цитологическая диагностика имеет существенные ограничения и не целесообразна как метод для стратификации риска злокачественности и прогнозирования наличия у пациента агрессивного подтипа ПРЩЖ [8–10]. Несмотря на достаточно четкие патоморфологические критерии диагностики этих опухолей, на данный момент нет консенсуса среди патологов, которые позволяют точно определить агрессивность опухоли, исходя из ее морфологических особенностей. Использование методов иммуногистохимического исследования (ИГХ) также не дает четких ответов в диагностике, так как не выявлено специфических иммуногистохимических маркеров, позволяющих достоверно отнести опухоль к одному из агрессивных подтипов ПРЩЖ [11; 12].

Современная 5-я редакция классификации опухолей щитовидной железы, опубликованная ВОЗ в 2022 г., описывает 13 подтипов (вариантов) ПРЩЖ. Из этих вариантов пять обозначены как агрессивные: диффузно-склерозирующий вариант (ДСВ ПРЩЖ), высококлеточный вариант (ВКВ ПРЩЖ), hobnail-вариант, или вариант «по типу сапожных гвоздей» (ХВ ПРЩЖ), столбчатоклеточный вариант (СКВ ПРЩЖ), солидный вариант (СВ ПРЩЖ). Особый статус этих опухолей обусловлен более частым лимфогенным и гематогенным метастазированием, повышенной частотой радиойодрезистентности, высокой частотой рецидива и низкими показателями выживаемости по сравнению с другими подтипами ПРЩЖ [13–15]. Микрокарциномы ПРЩЖ (опухоли менее 1,0 см) теперь не входят в перечень отдельных гистологических подтипов ПРЩЖ. Данные опухоли остаются предметом обсуждения и споров: являются ли они наименее агрессивными в клиническом плане, а также требуют ли они активного наблюдения или хирургического вмешательства в короткие

сроки [16; 17]. Сохраняется неопределенность, касающаяся различных вариантов папиллярного рака, относящихся как к опухолям с агрессивным, так и с неагрессивным клиническим течением (оксифильно-клеточный, ДСВ ПРЩЖ и СВ ПРЩЖ), а именно их патоморфологические характеристики и данные о клиническом течении, вызывающие у ряда специалистов сомнения об их отношении к агрессивным вариантам ПРЩЖ [18–21].

Полиморфизм опухолей щитовидной железы обусловлен различными молекулярными нарушениями на клеточном уровне, которые на сегодняшний день очень хорошо изучены. Несмотря на большое количество исследований, сосредоточенных на изучении генетической основы опухолевого процесса при ПРЩЖ, остается ряд нерешенных вопросов, в связи с чем сохраняется интерес к изучению влияния молекулярно-генетических нарушений на опухолевый процесс – его развитие и течение [22–26]. Агрессивность течения ПРЩЖ ранее связывали с мутацией в гене $BRAF^{V600E}$, но имеются данные об отсутствии связи между экспрессией гена $BRAF^{V600E}$ и агрессивным течением ПРЩЖ [27–29]. В результате изучения молекулярно-генетического состава ПРЩЖ выявлен комплекс маркеров, состоящий из онкогенных и онкосупрессорных микроРНК. Эти маркеры ассоциированы с определенным типом злокачественной опухоли щитовидной железы, в частности папиллярного и медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) [30–34]. Но на данный момент специфические маркеры, которые можно определить у пациентов с агрессивными вариантами ПРЩЖ (как в цитологическом, так и морфологическом материале), не найдены. В свою очередь выявление этих показателей помогло бы в диагностике агрессивных вариантов ПРЩЖ, обеспечило бы персонализированный под-

ход при выборе лечебной тактики и снизило бы частоту рецидивов и неблагоприятных исходов у данных пациентов.

В данном обзоре описаны проблемы, касающиеся диагностики агрессивных вариантов рака щитовидной железы, и обозначены ближайшие перспективы в улучшении дооперационной диагностики.

АГРЕССИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ПРЩЖ

Диффузно-склерозирующий вариант. ДСВ ПРЩЖ встречается почти в 6 % случаев ПРЩЖ и впервые был описан в 1985 г. [2; 15; 19]. Рост опухоли характеризуется диффузным разрастанием ткани без формирования отграниченного образования. В большинстве случаев рост опухоли проявляется диффузным поражением одной доли или всей щитовидной железы без формирования узлов [3; 18; 19]. По сравнению с классическим вариантом ПРЩЖ (кПРЩЖ), ДСВ ПРЩЖ имеет особенности и характеризуется более частым развитием на фоне тиреоидита Хашимото, более молодым возрастом пациентов и более частой встречаемостью у женщин [35]. Средний возраст пациентов составляет 30 лет с медианой 28 лет и диапазоном от 6 до 78 лет. Соотношение женщин и мужчин составляет 4,3: 1 [15; 19].

Этот вариант ПРЩЖ чаще всего наблюдался после воздействия высоких уровней ионизирующего облучения. По данным литературы, 10 % ПРЩЖ после аварии на Чернобыльской АЭС были представлены ДСВ ПРЩЖ. Этот вариант характеризуется более высоким риском экстраиреоидной инвазии и отдаленного метастазирования по сравнению с кПРЩЖ (72,2 против 56,3 %, 7,3 против 4,3 % соответственно при $p < 0,001$) [2; 15]. Несмотря на такое агрессивное поведение, общая выживаемость при данном варианте аналогична классическому типу и составляет около 93 %. Рецидив рака и смертность от-

мечались в 14 и 3 % случаев соответственно, тогда как отдаленные метастазы определялись примерно в 5 % случаев [11; 13]. Выживаемость при данном варианте ниже на 6 % по сравнению с кПРЩЖ. Хорошие показатели общей выживаемости у этой группы пациентов связывают с более радикальным объемом хирургического вмешательства и проведением радиойодтерапии.

ДСВ ПРЩЖ проявляет более агрессивное клиничко-патологическое поведение, имеет более высокую частоту сосудистой инвазии, экстрапериоидное распространение, лимфатическую инвазию, метастазы в лимфатические узлы и отдаленные метастазы. В связи с этим пациенты с ДСВ ПРЩЖ имеют более высокую вероятность рецидива и худшую общую выживаемость [15].

Основной гистологической характеристикой является диффузное поражение одной или обеих долей щитовидной железы с выраженным фиброзом/склерозом, выраженной многоочаговой лимфоцитарной инфильтрацией, обширной лимфоваскулярной инвазией, большим количеством псаммомных телец и присутствием плоскоклеточной метаплазии [3; 11; 19]. Цитологическая диагностика данного варианта может быть затруднительной. Наличие плоскоклеточной дифференцировки клеток в цитологическом материале может увести от диагноза ПРЩЖ в сторону анапластической карциномы с плоскоклеточными признаками. Также у 85 % отмечается наличие тиреоидита Хашимото, что затрудняет дифференциальную диагностику с доброкачественными процессами в ЩЖ [8; 11; 30]. Изученные иммуногистохимические характеристики при ДСВ ПРЩЖ характеризуются экспрессией p63 (28,6 % случаев), p53 (42,9 %), Galectin-3 (83,7 %) и антигенэпителиальных мембран (ЕМА) (40,8 %) [11; 15].

Молекулярный профиль разнообразен и характеризуется наличием транслокации

RET/PTC и RET/PTC3 с мутацией BRAF^{V600E}. Изменения в гене RET наблюдаются у пациентов на поздней стадии заболевания, характеризуются плохим клиническим исходом и чаще выявляются в более молодом возрасте. Мутация BRAF также наблюдалась при ДСВ ПРЩЖ, но с меньшей частотой, чем при классическом варианте ПРЩЖ [29]. Это можно объяснить накоплением мутации и увеличением экспрессии гена BRAF с возрастом [33]. В заключение можно сказать, что ДСВ ПРЩЖ имеет разные гистопатологический и молекулярно-генетический профили по сравнению с кПРЩЖ.

Высококлеточный вариант. ВКВ ПРЩЖ был описан в 1976 г., но морфологические изменения, характерные для этого варианта ПРЩЖ, упоминаются в литературе с 1948 г. Данный вариант диагностируется в 3–19 % случаев. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [2; 11; 13] определяет ВКВ ПРЩЖ как опухоль, которая состоит из «клеток, высота которых в 2–3 раза больше, чем ширина» и имеет обильную эозинофильную (онкоцитоподобную) цитоплазму. Поскольку такие морфологические изменения часто присутствуют в обычных папиллярных карциномах, для выставления диагноза ВКВ ПРЩЖ высокие клетки должны составлять ≥ 30 % всех опухолевых клеток. Некоторые патоморфологи рекомендуют указывать в гистологическом заключении фокус высоких клеток независимо от процента.

Данный вариант ПРЩЖ встречается у женщин в 2,9 раза чаще и приблизительно в 1–19 % случаев всех опухолей ПРЩЖ. Также опухоли ВКВ ПРЩЖ часто имеют большие размеры [13; 15]. Средний возраст пациентов с ВКВ ПРЩЖ обычно выше, чем у пациентов с кПРЩЖ, и колеблется от 41 до 66 лет [15; 35; 36]. Из особенностей также обращает на себя внимание более высокая частота рецидивов и меньшая выживаемость, чем при

кПРЩЖ (22 и 8 %, 79 и 93 % соответственно). Это может быть связано с тем, что данный подтип наблюдается у пожилых пациентов, имеет больший размер опухоли и в связи с этим более часто диагностируется экстратиреоидная инвазия. При анализе показателей выживаемости и рецидива обнаружили, что ВКВ ПРЩЖ и кПРЩЖ имеют сходные результаты при проведении тотальной тиреоидэктомии и радиоiodтерапии [37]. В то же время при наличии в составе опухоли даже 10 % высококлеточного компонента связано с плохим клиническим исходом. Факторы, связанные с плохим клиническим прогнозом, значительно чаще встречались у пациентов с кПРЩЖ, имеющих в опухоли фокальные изменения по типу «высоких клеток», и пациентов с ВКВ ПРЩЖ, диагноз которого выставлен на основании диагностических критериев ВОЗ. В то же время, по данным некоторых источников, только опухоли с более чем 50 % компонента «высоких клеток» имеют более агрессивное течение [11; 14; 29].

Доля высококлеточного компонента, имеющая клиническое значение, все еще остается предметом дискуссии. Кроме того, важно подчеркнуть, что существует значительная субъективность и отсутствие согласия в выявлении ВКВ ПРЩЖ среди патологов [11; 15; 37], в связи с чем до сих пор остается неясным, является ли ВКВ ПРЩЖ одной из стадий развития опухолевого процесса или более агрессивным вариантом ПРЩЖ.

В дополнение к гистологической картине, описанной выше, ВКВ ПРЩЖ имеет параллельное расположение клеток, выстилающих сосочковые и удлиненные фолликулярные структуры на гистологических срезах, и создает картину трамвайных путей (tram-track sign), что при малом увеличении может напоминать трабекулярную архитектуру. Большинство опухолей ВКВ ПРЩЖ не инкапсулированы, но редко можно встре-

тить инкапсулированную опухоль. К другим гистологическим критериям относятся эозинофильная цитоплазма, четкие границы клеток и хорошо выраженные ядерные особенности ПРЩЖ. В некоторых исследованиях была предпринята попытка определить цитологические особенности ВКВ ПРЩЖ, отличающие его от кПРЩЖ. Для высококлеточного варианта характерны вытянутые клетки с онкоцитарной цитоплазмой с четкими границами, наличие множественных внутриядерных включений, придающих им вид «мыльного пузыря», рельефные ядрышки, более высокая лимфоцитарная инфильтрация [8; 9; 11].

Если говорить о молекулярно-генетических особенностях опухоли, то мутации BRAF^{V600E} встречаются в диапазоне от 80 до 100 % всех случаев ВКВ ПРЩЖ. Частота мутаций BRAF выше при наличии в опухоли более 50 % высококлеточного компонента. Также имеется вторичная мутация (обычно в гене промотора TERT) и возможно наличие транслокации RET/PTC и RET/PTC3, которая встречается в 2 раза чаще по сравнению с кПРЩЖ [28; 31–32; 38]. Также этот вариант ПРЩЖ характеризуется экспрессией miR-21 [39].

Столбчатоклеточный вариант.

СКВ ПРЩЖ редкий подтип ДРЩЖ, на долю которого приходится 0,15–0,2 % всех ПРЩЖ [15; 35]. Характерным клиническим признаком этого варианта является быстрый темп роста опухоли, связанный с экстратиреоидной инвазией и ранним развитием лимфогенного метастазирования, а также высокая частота рецидивов [40]. Этот агрессивный вариант может не реагировать на терапию радиоактивным йодом ¹³¹I [42]. СКВ ПРЩЖ описывают в классификации ВОЗ как «типично многоклеточное новообразование с папиллярными или железистыми пространствами, выстланными псевдомногослойным эпителием, с наличием в клетках вакуолиза-

ции или даже цитоплазмы без включений» [13; 14]. Иммуногистохимическая картина при данном варианте достаточно хорошо изучена. У данного варианта повышена митотическая активность и индекс Ki67 составляет 20 % и выше, также положительны такие показатели, как TTF1, тиреоглобулин, циклин D1, bcl-2, мембранный β -катенин, повышена экспрессия эстрогена и прогестерона независимо от пола пациента, а также могут быть положительными CDX2 (до 55 % случаев) [8; 11; 15; 41]. СКВ ПРЩЖ часто представлен узловым образованием либо в виде массивной неподвижной опухоли. Наиболее часто при обследовании выявляется опухолевое образование на шее без каких-либо клинических проявлений [35; 42]. Средний возраст пациентов колеблется от 34 до 49 лет.

При диагностике СКВ ПРЩЖ чаще выявляется экстратиреоидное распространение опухоли, лимфогенное и гематогенное метастазирование, а также отмечается более низкая общая выживаемость по сравнению с кПРЩЖ. Средняя выживаемость ниже, а показатель смертности выше в 8 раз по сравнению с кПРЩЖ. В некоторых исследованиях опухоли больных этого подтипа делили на инкапсулированные с минимальной инвазией и широкоинвазивные. Инкапсулированные опухоли встречались преимущественно у молодых женщин, а широкоинвазивные – у пациентов старшего возраста с почти равным соотношением по полу. Инкапсулированные опухоли были менее агрессивным, в то время как широкоинвазивные опухоли имели плохие результаты. Литературные данные показывают, что столбчато-клеточный вариант при наличии капсулы и отсутствии экстратиреоидной инвазии показывает результаты, аналогичные кПРЩЖ [43]. В связи с этим для стратификации риска и выбора лечебной тактики важно знать данные особенности морфологического строения опухоли.

Гистологическая характеристика СКВ ПРЩЖ определяется наличием значительного количества столбчатых клеток с псевдостратифицированными ядрами. Ядерные изменения, такие как псевдовключения и борозды, характерные для опухолевых клеток кПРЩЖ, не так хорошо развиты у ВКВ ПРЩЖ. Морфологическая картина СКВ ПРЩЖ может имитировать аденокарциному желудочно-кишечного тракта и эндометрия. На данный момент нет единого мнения относительно процента столбчатых клеток, необходимого для выставления диагноза. По данным разных авторов, он колеблется от 30 до 80 % [10; 11; 15; 28].

Существует несколько цитоморфологических особенностей, общих для всех опухолей СКВ ПРЩЖ: высокая клеточность, наличие папиллярных структур, средний или крупный размер клеток, одиночные клетки и псевдостратифицированные ядра (сгущение ядер). Более чем в 50 % случаев наблюдаются и другие характеристики: наличие коллоида, вытянутые клетки, темный или плотно упакованный хроматин, отсутствие или наличие легкой ядерной атипии, незаметные ядрышки и отсутствие внутриядерных инклюзий. На основании этих данных определены цитологические признаки, которые могут оказываться диагностическими: наличие гиперклеточного мазка, состоящего из папиллярных структур и рассеянных одиночных клеток без некроза; наличие скученности клеток и псевдослоистых ядер с темным хроматином без атипии, ядрышек и митоза; редкие/отсутствующие ядерные псевдовключения и преимущественно редкие/отсутствующие ядерные бороздки [8; 9].

При использовании ИГХ в этих опухолях наблюдается переменная экспрессия тиреоглобулина, но постоянная экспрессия TTF1 [41].

При дифференциальной диагностике ВКВ и СКВ ПРЩЖ особенностью последнего

является отсутствие светлой эозинофильной цитоплазмы и тонких клеточных границ, а также внутриядерных псевдовключений и ядерных борозд [15; 41]. Важно дифференцировать инкапсулированный СКВ ПРЩЖ от крибозно-морулярного варианта ДРЩЖ, поскольку последний ассоциирован с наличием семейного аденоматозного полипоза. Столбчато-клеточный вариант обычно лишен плоских морул, типичных для крибозно-морулярного варианта, и не имеет ядерной экспрессии β -катенина [14; 15].

Частота встречаемости мутации в гене BRAF^{V600E} у пациентов с СКВ ПРЩЖ составляет 33 %. Молекулярно-генетическая структура данного варианта опухолей недостаточно изучена ввиду редкой встречаемости и малого количества исследований [2; 15; 44].

Солитарный (солидно-трабекулярный) вариант. Описанный в 1985 г., СВ ПРЩЖ представляет 3 % всех опухолей ПРЩЖ [2; 11]. Первоначально этот вариант был ассоциирован с молодым возрастом, транслокацией RET/PTC3 и радиационным воздействием. Но воздействие ионизирующего излучения ввиду его низкой специфичности нельзя отнести к определяющему критерию диагностики [15; 22].

СВ ПРЩЖ ассоциирован с более высоким риском метастазирования и худшим прогнозом, чем кПРЩЖ [13; 18]. Для СВ ПРЩЖ характерно наличие участков солидного и/или трабекулярного роста [11; 12; 14]. Однако термин «солидный вариант» следует использовать только в случае, когда вся или почти вся опухоль имеет солидный, трабекулярный или гнездовой (инсулярный) вид. Часто данный вариант опухоли проходится дифференцировать с фолликулярным раком, имеющим солидный компонент [21], и низкодифференцированной карциномой щитовидной железы (НДРЩЖ). У одной трети пациентов наблюдается сосудистая инвазия и экстрапиреоидная инвазия [4; 47]. Результа-

ты лечения и показатели смертности и риска рецидива у пациентов с СВ ПРЩЖ сопоставимы с таковыми у пациентов с кПРЩЖ. Эти данные, а также редкая встречаемость и недостаточная изученность данного подтипа обуславливают неопределенность агрессивности данного варианта.

Одной из проблем при попытке диагностировать СВ ПРЩЖ является отсутствие единого мнения среди патологов относительно того, какая процентная доля с солидным компонентом опухоли в качестве диагностического критерия необходима для выставления СВ ПРЩЖ [11; 12; 15]. Очень важно дифференцировать СВ ПРЩЖ от НДРЩЖ, поскольку последний характеризуется гораздо меньшей выживаемостью. Хотя они имеют общий характер роста, солидный вариант характеризуется наличием морфологических изменений клеточных ядер, характерных для кПРЩЖ, и лишен высокой митотической активности и признаков некроза опухоли, характерных для НДРЩЖ.

В этом варианте ПРЩЖ обычно наблюдается транслокация RET/PTC3. Также выявлена новая мутация BRAF - триплетная делеция, приводящая к замене валина и лизина глутаматом (BRAF^{V600E}+K601) [15; 27].

Вариант по типу «сапожных гвоздей» (bobnail). ХВ ПРЩЖ описан в 2010 г. как умеренно дифференцированный вариант ПРЩЖ с агрессивным поведением и более высокими показателями смертности по сравнению с кПРЩЖ. Также ПРЩЖ с такой морфологической структурой связан с повышенным риском рецидива рака щитовидной железы [2; 15; 45]. Этот вариант характеризуется клетками с апикально расположенными ядрами опухоли, выступающими над поверхностью эпителия, микропапиллярным характером роста и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Согласно классификации эндокринных опухолей ВОЗ, для того чтобы опухоль можно было отнести

к варианту по типу «сапозных гвоздей», клетки с соответствующей морфологической структурой должны составлять не менее 30 % [8; 11; 12]. По результатам нескольких исследований средний возраст пациентов с данным вариантом составляет 57 лет. Наиболее часто заболевание проявляется жалобами на наличие объемного образования на шее и увеличение шейных лимфоузлов [6; 15]. Сосудистая инвазия выявлена в 70,8 % случаев, экстратиреоидное распространение – в 58,3 %, а метастазы в лимфатические узлы – до 75 % [15; 28; 45]. Клетки по типу «сапозных гвоздей» также наблюдаются при НДРЩЖ, что может быть признаком эволюционной трансформации кПРЩЖ в опухоль с более злокачественным потенциалом. ХВ ПРЩЖ связан не только с более агрессивным поведением, но также с рефрактерностью к радиойодтерапии, быстрым прогрессированием заболевания и более высоким уровнем смертности по сравнению с классическим ПРЩЖ [15; 35]. ХВ ПРЩЖ только в 33,3 % случаев ответил на терапию радиоактивным йодом ^{131}I .

Наличие клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и расположенными на вершине ядрами, иногда с бороздками, которые образуют выпуклость на поверхности, объясняет термин «сапозный гвоздь» и является патоморфологическим критерием постановки диагноза. Клетки по типу «сапозных гвоздей» могут различаться по размеру и форме: от мелких лимфоцитоподобных клеток до более крупных кубовидных клеток и даже высоких/столбчатых клеток. Это связано с потерей клеточной полярности и предполагает эпителиально-мезенхимальную трансформацию как возможный механизм метастазирования [9; 11; 45].

При использовании ИГХ, ХВ ПРЩЖ активно экспрессирует тиреоглобулин, ТТГ1 и ЕМА. Сверхэкспрессия белка p53 отмечена

в 77 % случаев. ХВ ПРЩЖ также содержит цитокератин 7, цитокератин 19 и НВМЕ-1, а средний индекс пролиферативной активности Ki67 составляет около 10 %, что свидетельствует о достаточно высокой скорости митоза [2; 46]. Классический ПРЩЖ может иметь клетки по типу «сапозных гвоздей» в значительной части опухоли и при этом сохранять медленно-прогрессирующее течение. Однако эти клетки отличаются от ХВ ПРЩЖ отсутствием других агрессивных гистологических особенностей, таких как высокая скорость митоза и экстратиреоидная инвазия. В связи с этим сохраняется неопределенность касательно агрессивности данного варианта, и чем оно обусловлено – высокой скоростью митоза и наличием широкой инвазии или наличием типичных клеток по типу «сапозных гвоздей» [12; 14; 15].

Молекулярно-генетическая структура ХВ ПРЩЖ характеризуется наличием мутации в гене BRAF примерно в 57,1 % случаев. При молекулярно-генетическом исследовании 80 % опухолей положительны на наличие мутации BRAF^{V600E}, в то время как 20 % ассоциированы с мутацией RET/PTC1 [13; 15; 30]. Также известно, что наиболее распространенные генетические изменения у данных опухолей представлены мутациями BRAF и TP53 (72,2 и 55,6 % соответственно), за которыми по частоте следуют hTERT (44,4 %), PIK3CA (27,8 %), CTNNB1 (16,7 %), EGFR (11,1 %), AKT1 (5,5 %) и NOTCH1 (5,5 %). Структура мутаций остается неизменной как в первичной опухоли, так и в метастазах [32; 40; 46].

ЛЕЧЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ДРЩЖ, лечение всех гистологических вариантов ПРЩЖ стандартизировано: гемитиреоидэктомия при одиночных солитарных образованиях T1-T2 и тотальная

тиреоидэктомия с шейной лимфодиссекцией при подтвержденном метастатическом поражении шейных лимфоузлов, или профилактическая центральная лимфодиссекция при опухолях Т3 и Т4. В случае отношения пациента к группе умеренного или высокого риска или группе низкого риска с неопределенным опухолевым статусом показано проведение радиойодтерапии [7].

ДСВ ПРЩЖ, который чаще встречается у детей и молодых пациентов, склонен к повышенному накоплению ^{131}I , и даже пациенты с отдаленными метастазами имеют хороший прогноз. Напротив, другие варианты, которые поражают в основном пациентов пожилого возраста и имеют признаки экстра tireоидной инвазии и высокую частоту местного рецидива, являются рефрактерными к РЙТ и имеют плохой прогноз [15; 35].

Для ВКВ ПРЩЖ необходимо учитывать, что около 20 % этих опухолей являются рефрактерными к радиойодтерапии. Также имеются данные, что морфологические особенности ВКВ ПРЩЖ предполагают более высокую частоту экстра tireоидной инвазии и отдаленных метастазов, что коррелирует с увеличением частоты рецидивов и худшим прогнозом ВКВ ПРЩЖ по сравнению с кПРЩЖ. В связи с этим рекомендуется проводить более радикальное лечение, особенно на ранних стадиях заболевания. 20 % случаев ВКВ ПРЩЖ представлены опухолями с обширным экстра tireоидным распространением на прилегающую фиброзно-жировую ткань и/или скелетные мышцы. Но при всех известных данных, нет единого мнения касательно объема хирургического вмешательства при ВКВ ПРЩЖ, который считается оптимальным в плане хирургической агрессии и радикальным согласно онкологическим принципам. В том числе это касается пациентов, у которых компонент «высоких клеток» не достигает диагностического порога при гистологическом исследовании [2; 15; 48].

Что касается СКВ ПРЩЖ, важно выявлять инкапсулированные случаи, поскольку они имеют лучший исход. По отношению к СВ ПРЩЖ некоторые авторы предполагают, что лечение должно быть более радикальным с активным послеоперационным наблюдением, поскольку при данном типе опухоли наблюдается высокая частота сосудистой инвазии и рецидивов, чем при кПРЩЖ [47].

Изучая литературу и биологическое поведение всех упомянутых выше вариантов ПРЩЖ, опухоли более высокой стадии, имеющие обширную экстра tireоидную инвазию или лимфатические и/или отдаленные метастазы, характеризуются большей агрессивностью и худшим исходом. Но решение об объеме резекции щитовидной железы основывается на размере опухоли на момент поступления, а не на гистологическом варианте ПРЩЖ [26; 31; 34; 49].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Классический ПРЩЖ характеризуется медленным клиническим течением с 10-летней выживаемостью более 93–95 % [2]. Согласно современным представлениям, варианты ПРЩЖ с агрессивным поведением находятся в спектре между ПРЩЖ низкой степени злокачественности и низкодифференцированной/анапластической карциномой щитовидной железы (НДРЩЖ и АРЩЖ). Агрессивность клинического течения этих опухолей обычно связана с крупными размерами опухолей, имеющими экстра tireоидную инвазию или лимфогенные или отдаленные метастазы. Такое агрессивное поведение нередко встречается и при отсутствии экстра tireоидной инвазии опухоли и небольших размерах опухолевого узла, расположенного в пределах ткани щитовидной железы. Редкость этих опухолей и плохое понимание их биологии и молекулярно-генетической структуры может привести к

неадекватному лечению, даже при соблюдении стандартных протоколов. Определение маркеров агрессивности на этапе дооперационной диагностики данных опухолей поможет обеспечить дифференцированный выбор тактики лечения и улучшить прогноз для этих пациентов.

К сожалению, диагноз агрессивного варианта ПРЩЖ может быть подтвержден с помощью ТАБ в очень редких случаях. Однако эти цитологические заключения следует интерпретировать с осторожностью, поскольку образец ТАБ может быть нерепрезентативным для всего поражения, так как критерии диагностики некоторых вариантов должны достигать определенных пороговых значений процента морфологической структуры опухоли [8]. Практически во всех случаях диагноз агрессивных вариантов ПРЩЖ диагностируется после операции. Следовательно, патологи и хирурги должны знать о влиянии этих вариантов на стратификацию риска пациентов с ПРЩЖ.

Нет сомнений, что каждый из этих агрессивных вариантов ПРЩЖ имеет худший исход, чем классический ПРЩЖ. Требуется уточнения прогностическая ценность этих вариантов при стратификации по стадии или другим агрессивным гистологическим признакам, таким как скорость митоза и степень инвазии. На этот вопрос дан ответ для самого редкого агрессивного варианта – СКВ ПРЩЖ. Инкапсулированная форма СКВ ПРЩЖ характеризуется вялотекущим течением, в то время как широкоинвазивная форма очень агрессивна [15; 43]. Таким образом, именно инкапсуляция, а не наличие столбчатых клеток, является особенностью СКВ ПРЩЖ, определяющей результат лечения и прогноз при данном варианте опухоли. К сожалению, нет однозначного подхода к лечению других агрессивных вариантов, особенно ВКВ ПРЩЖ. Однако имеются

данные, что в отсутствие инвазивных признаков ВКВ, СКВ и ДСВ ПРЩЖ имеют общую выживаемость, аналогичную таковой при кПРЩЖ, а некоторые авторы показали, что наличие «высоких клеток» не является признаком, ухудшающим прогноз [47].

Учитывая эту неопределенность в отношении агрессивности вариантов ПРЩЖ, при принятии решения об объеме хирургического вмешательства или необходимости адъювантной радиойодтерапии важно полагаться на подтвержденные прогностические особенности, такие как размер опухоли, объем экстратиреоидной инвазии и наличие сосудистой инвазии. К сожалению, в последнее время нередко ситуации, когда экстратиреоидная инвазия выявляется микроскопически по результатам послеоперационного гистологического исследования. Данные результаты не соответствуют фундаментальным онкологическим принципам полного иссечения опухоли с отсутствием роста в крае резекции (R0), который должен оставаться золотым стандартом хирургического лечения рака щитовидной железы.

Благодаря изучению молекулярно-генетической структуры ДРЩЖ открываются новые возможности в ранней диагностике агрессивных вариантов ПРЩЖ [25–27], что позволит персонализировать подход к лечению пациентов на дооперационном этапе и позволит уменьшить риск развития рецидива и снижения выживаемости.

Идентификация новых молекулярных маркеров позволит не только улучшить дооперационную диагностику, но и разработать новые алгоритмы лечения с определением объемов хирургического вмешательства, которые будут радикальными и обеспечат достаточный уровень качества жизни пациентов с ПРЩЖ. На данный момент небольшое количество исследований посвящено изучению данной проблемы [24; 29–32], но

результаты этих исследований в перспективе могут повысить прогностическую точность диагностики и выявляемость агрессивных вариантов ПРЩЖ.

Выводы

Диагностика агрессивных вариантов ПРЩЖ представляет собой трудную задачу как для клиницистов, так и для экспертов смежных специальностей (цитологов и патологов). Проблемы диагностики этого спектра опухолей сохраняют свою актуальность, т.к. при лечении этих опухолей отмечается худший, чем при классическом варианте ПРЩЖ, результат и прогноз. К сожалению, даже при патоморфологическом исследовании мы сталкиваемся с проблемами определения критериев агрессивности у данных опухолей, что ставит перед специалистами ряд вопросов. Молекулярно-генетическая структура ДРЩЖ базируется на определении наличия мутаций в генах BRAF, TERT и RAS. Наличие этих мутаций лежит в основе современной классификации опухолей щитовидной железы. Неоднозначные результаты исследований, сопоставляющих наличие этих мутаций и агрессивность опухолей щитовидной железы, не позволяют принять их как диагностический критерий агрессивности опухоли ПРЩЖ. В диагностике уже применяются методы определения уровня экспрессии микроРНК, которые позволяют установить диагноз ПРЩЖ и МРЩЖ и являются высокоспецифичными и точными. В то же время маркеры, характерные для агрессивных вариантов ПРЩЖ, изучены недостаточно, и их наличие требует уточнения.

Таким образом, объем требуемого хирургического лечения и проведение радиойодтерапии у пациентов с ПРЩЖ должен определяться индивидуально с учетом всех данных, по возможности с применением методов молекулярно-генетической диагностики.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ДРЩЖ, на данный момент в дооперационную диагностику опухолей щитовидной железы не включено проведение молекулярно-генетического исследования цитологического материала. В перспективе для улучшения предоперационной диагностики и определения тактики лечения планируется использование молекулярно-генетических панелей для выявления мутаций, ассоциированных с развитием ДРЩЖ. Накопленные данные свидетельствуют о наличии мутаций и повышенной экспрессии нескольких микроРНК, характерных для опухолей ПРЩЖ. Существующие данные о молекулярно-генетических тест-системах не содержат информации о маркерах агрессивных подтипов ПРЩЖ. Исследования в данном направлении могут открыть новые возможности для таргетных методов лечения агрессивных вариантов ПРЩЖ. Но, что особенно важно, это поможет улучшить дооперационную диагностику агрессивных вариантов ПРЩЖ, результаты которой позволят индивидуально планировать и улучшить результаты лечения пациентов с ПРЩЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Roman B.R., Morris L.G., Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24 (5): 332–336. DOI: 10.1097/MED.0000000000000359.
2. Nath M.C., Erickson L.A. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol.* 2018; 25 (3): 172–179. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000184
3. Kaydarova S.B., Kadyssov T.B., Urazalina N.M., Rakhyzhanova S.O., Muftiyeva G.M., Abenov A.A., Kozykenova Zh.U. Histological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carci-

nomia: a literature review. *Фармация Казахстана* 2023; 2: 102–108. DOI: 10.53511/pharmkaz.2023.39.97.013 / Kaydarova S.B., Kadyssov T.B., Urazalina N.M., Rakhyzhanova S.O., Muftiyeva G.M., Abenov A.A., Kozhykenova Zh.U. Histological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: a literature review. *Farmatsiya Kazakhstana* 2023; 2: 102–108. DOI: 10.53511/pharmkaz.2023.39.97.013 (in Russian).

4. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г. Влияние экстрагитреодной инвазии на метастазирование при папиллярном раке щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2019; 13 (4): 183–191. DOI: 10.14341/serg12236 / Solodkiy V.A., Fomin D.K., Galushko D.A., Asmaryan H.G. The influence of extrathyroidal extension in development of metastasis in papillary thyroid cancer. *Endocrine Surgery* 2019; 13 (4): 183–191. DOI: 10.14341/serg12236 (in Russian).

5. Мурашко Р.А., Шатохина А.С., Стукань А.И., Дулина Е.В. Дифференцированный рак щитовидной железы: гистологические особенности, молекулярные аспекты и возможности таргетной терапии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2017; 4 (2): 350–353. / Murashko R.A., Shatobina A.S., Stukan A.I., Dulina E.V. Differentiated thyroid cancer: histologic features, molecular aspects, and target treatment options. *International journal of applied and fundamental. Suregry* 2017; 4 (2): 350–353 (in Russian).

6. Mao J., Zhang Q., Zhang H., Zheng K., Wang R., Wang G. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020 15; 11: 265. DOI: 10.3389/fendo.2020.00265.

7. Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А., Поляков А.П., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Полькин В.В., Исаев П.А., Ильин А.А.,

Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Альмов Ю.В., Романов И.С., Игнатова А.В., Бородавина Е.В., Крылов В.В., Шуринов А.Ю., Северская Н.В., Раджабова З.А., Кульбакин Д.Е., Невольских А.А., Геворков А.Р., Хмелевский Е.В., Кутукова С.И., Гузь А.О., Слепцов И.В., Черников Р.А., Степанова А.М., Фалалеева Н.А., Подвязников С.О., Рубцова Н.А., Рудык А.Н., Мусин Ш.И., Гулидов И.А., Владимиров Л.Ю., Семиглазова Т.Ю., Агабабян Т.А., Костромина Е.В. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022; 16 (2): 5–29. DOI: 10.14341/serg12792 / Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A., Polyakov A.P., Kropotov M.A., Mudunov A.M., Polkin V.V., Isaev P.A., Ilyin A.A., Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Almov Yu.V., Romanov I.S., Ignatova A.V., Borodavina E.V., Krylov V.V., Shurinov A.Yu., Severskaya N.V., Radjabova Z.A., Kulbakin D.E., Nevolskikh A.A., Gevorkov A.R., Khmelevsky E.V., Kutukova S.I., Guz A.O., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Stepanova A.M., Falaleeva N.A., Podvyaznikov S.O., Rubtsova N.A., Rudyk A.N., Musin S.I., Gulidov I.A., Vladimirova L.Yu., Semiglazova T.Yu., Aghababayan T.A., Kostromina E.V. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022; 16 (2): 5–29. DOI: 10.14341/serg12792 (in Russian).

8. Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М., Шифман Б.М. Ограничение возможностей цитологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы на дооперационном этапе. *Архив патологии* 2020; 82 (3): 24–30. DOI: 10.17116/patol20208203124 / Abrosimov A.Iu., Abdulkhabirova F.M., Shifman B.M. Limitation of possibilities of cytological diagnosis of papillary thyroid cancer at the pre-surgery stage. *Arkhiv Patologii* 2020; 82 (3):

24–30. DOI: 10.17116/patol20208203124 (in Russian).

9. Canberk S., Montezuma D., Ince U., Tastekin E., Soares P., Bongiovanni M., Schmitt F.C. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: An Algorithmic Cytomorphology-Based Approach to Cytology Specimens. *Acta Cytol.* 2020; 64 (4): 288–298. DOI: 10.1159/000503576.

10. Bongiovanni M., Mermoud M., Canberk S., Saglietti C., Sykiotis G.P., Pusztaszeri M., Ragazzi M., Mazzucbelli L., Giovanella L., Piana S. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytomorphological characteristics of 11 cases with histological correlation and literature review. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125 (6): 389–397. DOI: 10.1002/cncy.21860.

11. Боголюбова А.В., Абросимов А.Ю., Селиванова Л.С., Белоусов П.В. Гистологическая и молекулярно-генетическая характеристика клинически агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы. *Архив патологии.* 2019; 81 (1): 46–51. DOI: 10.17116/patol20198101146 / Bogolyubova A.V., Abrosimov A.Yu., Selivanova L.S., Belousov P.V. Histopathological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Arkhiv Patologii* 2019; 81 (1): 46–51. DOI: 10.17116/patol20198101146 (in Russian).

12. Гервальд В.Я., Гервальд В.Я., Климачев В.В., Авдалян А.М., Авдалян А.М., Иванов А.А., Иванов А.А., Бобров И.П., Бобров И.П., Летилов А.В., Черданцева Т.М., Мяделец М.Н., Лазарев А.Ф., Лазарев А.Ф., Таранина Т.С., Самуйленкова О.В., Рагулина В.Д. Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики. *Фундаментальные исследования* 2014; 10 (10): 1911–1917. / Gervald V.J., Klimachev V.V., Avdaljan A.M., Ivanov A.A., Bobrov I.P., Lepilov A.V., Cherdantseva T.M., Mjadelc M.N., Lazarev A.F., Taranina T.S., Samujlenkova O.V., Ragulina V.D. The thyroid cancer and its immunohistochemical diagnosis. *Fundamental*

research Journal 2014; 10 (10): 1911–1917 (in Russian).

13. Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Gboussein R.A., Jublin C.C., Jung C.K., LiVolsi V.A., Papotti M.G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33 (1): 27–63. DOI: 10.1007/s12022-022-09707-3.

14. Jung C.K., Bychkov A., Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022; 37 (5): 703–718. DOI: 10.3803/EnM.2022.1553.

15. Coca-Pelaz A., Shah J.P., Hernandez-Prera J.C., Gboussein R.A., Rodrigo J.P., Hartl D.M., Olsen K.D., Shaba A.R., Zafereo M., Suarez C., Nixon I.J., Randolph G.W., Makitie A.A., Kowalski L.P., Vander Poorten V., Sanabria A., Guntinas-Lichius O., Simo R., Zbären P., Angelos P., Khafif A., Rinaldo A., Ferlito A. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020; 37 (7): 3112–3128. DOI: 10.1007/s12325-020-01391-1

16. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Асмарян А.Г. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: отдельная нозология или одна из стадий развития рака? *Эндокринная хирургия* 2020; 14 (4): 19–25. DOI: 10.14341/serg12696 / Solodkiy V.A., Fomin D.K., Galushko D.A., Asmaryan H.G. Papillary thyroid microcarcinoma: distinct form or cancer growth stage? *Endocrine Surgery* 2020; 14 (4): 19–25. DOI: 10.14341/serg12696 (in Russian).

17. Sutherland R., Tsang V., Clifton-Bligh R.J., Gild M.L. Papillary thyroid microcarcinoma: is active surveillance always enough? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 95: 811–817. DOI: 10.1111/cen.14529

18. Xu B., Viswanathan K., Zhang L., Edmund L.N., Ganly O., Tuttle R.M., Lubin D.,

Ghossein R.A. The solid variant of papillary thyroid carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *Histopathology*. 2022; 81 (2): 171–182. DOI: 10.1111/his.14668.

19. *Vuong H.G., Kondo T., Pham T.Q., Oishi N., Mochizuki K., Nakazawa T., Hassell L., Katoh R.* Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176 (4): 433–441. DOI: 10.1530/EJE-16-0863.

20. *Jublin C.C., Höög A.* Clear Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma With Associated Anaplastic Thyroid Carcinoma: Description of an Extraordinary Case. *Int J Surg Pathol*. 2019; 27 (6): 658–663. DOI: 10.1177/1066896919837678.

21. *Jin M., Song D.E., Ahn J., Song E., Lee Y.M., Sung T.Y., Kim T.Y., Kim W.B., Shong Y.K., Jeon M.J., Kim W.G.* Genetic Profiles of Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 892. DOI: 10.3390/cancers13040892.

22. *Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М.* Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (3): 33–46. DOI: 10.14341/probl12491 / *Kachko V.A., Platonova N.M., Vanushko V.E., Shifman B.M.* The role of molecular testing in thyroid tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020; 66 (3): 33–46. DOI: 10.14341/probl12491 (in Russian).

23. *Чибодаев А.К., Шевченко С.П., Сидоров С.В., Бухтуева Н.Г.* Диагностика мутации гена BRAF у больных с папиллярным раком щитовидной железы. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2015; 13 (4): 111–113. / *Chebodaev A.K., Shevchenko S.P., Sidorov S.V., Bukhtueva N.G.* Diagnosis BRAF gene mutation in patients with papillary thyroid carcinoma. *Vestnik NSU. Series: Biology and clinical medicine* 2015; 13 (4): 111–113 (in Russian).

24. *Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Beltsevich D.G., Varyaskina Y.A., Vanushko V.E., Urusova L.S., Mikheenkova A.A., Kozorezova E.S., Vorobyov S.L., Sleptsov I.V.* New Opportunities for Preoperative Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1473. DOI: 10.3390/biomedicines11051473.

25. *Attia, A.S., Hussein, M., Issa, P.P., Elnabla A., Farhoud A., Magazine B.M., Youssef M.R., Aboueisha M., Shama M., Toraih E., Kandil E.* Association of BRAFV600E Mutation with the Aggressive Behavior of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis of 33 Studies. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 15626. DOI: 10.3390/ijms232415626

26. *Поляков А.П., Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Кудрявцева А.В., Ратушный М.В., Ратушная В.В., Филюшин М.М., Ребрикова И.В., Никифорович П.А.* Влияние статуса гена BRAF на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи*. 2016; 6 (4): 45–48. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48 / *Polyakov A.P., Volchenko N.N., Slavnova E.N., Kudryavtseva A.V., Ratushnyy M.V., Ratushnaya V.V., Filyushin M.M., Rebrikova I.V., Nikiforovich P.A.* The role of braf mutation status in surgical treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2016; 6 (4): 45–48. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-45-48 (in Russian).

27. *Лукьянов С.А., Сергейко С.В., Титов С.Е., Щербakov Г.О.* Влияние мутации BRAF на клинико-патологические проявления папиллярного рака щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23 (2): 92–99. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-92-99 / *Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Shcherbakov G.O.* Influence of braf mutation on clinical and pathological manifestations of papillary thyroid cancer. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*.

2020; 23 (2): 92–99. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-92-99 (in Russian).

28. Roman S., Sosa J.A. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan; 25 (1): 33–8. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b.

29. Савчук М.Р., Плакса И.Л., Швед Н.В. Клинико-морфологические особенности опухолей щитовидной железы с мутациями в генах NTRK, RAS, BRAF, RET. *Журнал анатомии и гистопатологии* 2022; 11 (2): 70–77. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-70-77. / Savchuk M.R., Plaksa I.L., Shved N.V. Clinical and morphological features of thyroid tumors with mutations in the NTRK, RAS, BRAF, RET genes. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2022; 11 (2): 70–77. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-70-77 (in Russian).

30. Качко В.А. Соматические мутации в «горячих точках» генов BRAF, KRAS, NRAS, EIF1AX и TERT при новообразованиях щитовидной железы. *Focus Эндокринология* 2020; 1 (2): 26–33. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0013 / Kachko V.A. Somatic mutations in the «hot spot» of BRAF, KRAS, NRAS, EIF1AX и TERT genes in thyroid neoplasms. *Focus Endocrinology* 2020; 1 (2): 26–33. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0013 (in Russian).

31. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Важенин А.В. Молекулярно-генетические маркеры агрессивности папиллярного рака щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник* 2019; 22 (3): 15–22. / Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Veryaskina Y.A., Vazhenin A.V. Molecular genetics markers of papillary thyroid cancer aggressiveness. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2019; 22 (3): 15–22 (in Russian).

32. Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В., Парамонова Н.Б., Ипполитов Л.И., Тельнова М.Э., Петунина Н.А., Титов С.Е.,

Веряскина Ю.А. Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (26): 32–36. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-26-32-36 / Rogova M.O., Martirosian N.S., Trukhina L.V., Paramonova N.B., Ippolitov L.I., Telnova M.E., Petunina N.A., Titov S.Ye., Veryaskina Yu.A. Molecular Genetic Analysis in Thyroid Cancer Risk Stratification. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16 (26): 32–36. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-26-32-36 (in Russian).

33. Titov S., Veryaskina Y.A., Ivanov M.K., Sergiyko S.V., Katanyan G.A., Veryaskina Y.A., Ivanov M.K. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *Journal of Clinical Pathology* 2020; 73 (11): 722–727. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445.

34. Papaioannou M., Chorti A.G., Chatzi-kyriakidou A., Giannoulis K., Bakkar S., Papavramidis T.S. MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer: What Is New in Diagnosis and Treatment. *Front Oncol*. 2022; 11: 755097. DOI: 10.3389/fonc.2021.755097.

35. Hernandez-Prera J.C. The evolving concept of aggressive histological variants of differentiated thyroid cancer. *Semin Diagn Pathol*. 2020; 37 (5): 228–233. DOI: 10.1053/j.semdp.2020.03.002.

36. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Севрюков Ф.С., Сидорин А.В., Полькин В.В., Ильин А.А., Северская Н.В., Агабабян Т.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток (tall cell): обзор литературы и клинические наблюдения. *Опухоли головы и шеи*. 2020.10 (3): 48–54. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-48-54 / Borodavina E.V., Isaev P.A., Sevrukov F.S., Sidorin A.V., Polkin V.V., Ilyin A.A., Severskaya N.V., Agababyan T.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.

Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: literature review and case reports. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2020; 10 (3): 48–54. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-48-54 (in Russian).

37. *Cartwright S., Fingeret A.* Contemporary evaluation and management of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27 (5): 351–357. DOI: 10.1097/MED.0000000000000559.

38. *Beck A.C., Rajan A., Landers S., Kelley S., Bellizzi A.M., Lal G., Sugg S.L., Howe J.R., Chan C.H., Weigel R.J.* Expression of cancer stem cell markers in tall cell variant papillary thyroid cancer identifies a molecular profile predictive of recurrence in classic papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2022; 171 (1): 245–251. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.076.

39. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014; 159 (3): 676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050.

40. *Vuong H.G., Le H.T., Le T.T.B., Le T., Hassell L., Kakudo K.* Clinicopathological significance of major fusion oncogenes in papillary thyroid carcinoma: An individual patient data meta-analysis. *Pathol Res Pract.* 2022; 240: 154180. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154180.

41. *Wenig B.M., Thompson L.D., Adair C.F., Shmookler B., Heffess C.S.* Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer.* 1998; 82 (4): 740–53.

42. *Волченко Н.Н., Суркова В.С., Юдакова М.Е., Геворгян Г.С., Москвичева Л.И., Сулова Т.Е.* Столбчатоклеточный вариант папиллярной карциномы щитовидной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020; 9 (2): 58–61. DOI: 10.17116/onkolog2020902158 / *Volchenko N.N., Surkova V.S., Yudakova M.E., Gevorgyan G.S., Moskvicheva L.I., Suslova T.E.* Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *P.A. Herzen*

Journal of Oncology 2020; 9 (2): 58–61. DOI: 10.17116/onkolog2020902158 (in Russian).

43. *Gaertner E.M., Davidson M., Wenig B.M.* The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 940–7.

44. *Janovitz T., Williamson D.F.K., Wong K.S., Dong F., Barletta J.A.* Genomic profile of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2021; 79 (4): 491–498. DOI: 10.1111/his.14374.

45. *Donaldson L.B., Yan F., Morgan P.F., Kaczmar J.M., Fernandes J.K., Nguyen S.A., Jester R.L., Day T.A.* Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021; 72 (1): 27–39. DOI: 10.1007/s12020-020-02505-z.

46. *Amacher A.M., Goyal B., Lewis J.S. Jr., El-Mofty S.K., Chernock R.D.* Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma: a possible manifestation of high-grade transformation. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39 (2): 260–5. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000329

47. *Limberg J., Ullmann T.M., Stefanova D., Buicko J.L., Finnerty B.M., Zarnegar R., Fabey T.J. 3rd, Beninato T.* Does Aggressive Variant Histology Without Invasive Features Predict Overall Survival in Papillary Thyroid Cancer?: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg.* 2021; 274 (3): e276–e281. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003632.

48. *Lee I.A., Moon G., Kang S., Lee K.H., Lee S.M., Kim J.K., Lee C.R., Kang S.W., Jeong J.J., Nam K.H., Chung W.Y.* Predictive Factors Indicative of Hemithyroidectomy and Close Follow-Up versus Bilateral Total Thyroidectomy for Aggressive Variants of Papillary Thyroid Cancer. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (11): 2757. DOI: 10.3390/cancers14112757.

49. *Мурашко Р.А., Шатохина А.С., Стукань А.И., Андреев Д.В., Дулина Е.В.*

Предикторы агрессивного течения дифференцированного рака щитовидной железы. Клинический случай папиллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2017; 7 (3): 121–126. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-121-126 / Murashko R.A., Shatokhbina A.S., Stukan A.I., Andreev D.V., Dulina E.V. Predictors of aggressive differentiated thyroid cancer. A report of a case of papillary thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2017;

7 (3): 121–126. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-121-126 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 18.11.2023

Одобрена: 13.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Коротовский, Д.В. Клинико-морфологические особенности и неразрешенные проблемы диагностики агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы / Д.В. Коротовский, С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 90–107. DOI: 10.17816/pmj41190-107

Please cite this article in English as: Korotovskiy D.V., Sergiiko S.V., Lukyanov S.A. Clinical and morphological features and unsolved issues in diagnosis of aggressive forms of papillary thyroid carcinoma. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 90-107. DOI: 10.17816/pmj41190-107

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.36.003.826

DOI: 10.17816/pmj411108-113

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С РАСЧЕТОМ ИНДЕКСА СТЕАТОЗА

И.А. Булатова^{1*}, А.А. Соболев^{1,2}, И.Л. Гуляева¹

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

²Клиника женского здоровья, г. Пермь, Российская Федерация

A METHOD OF DIAGNOSING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH THE CALCULATION OF THE STEATOSIS INDEX

I.A. Bulatova^{1*}, A.A. Sobol^{1,2}, I.L. Gulyaeva¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Women's Health Clinic, Perm, Russian Federation

Цель. Разработать индекс для диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у женщин с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе с использованием общедоступных маркеров.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 62 пациентки с НАЖБП и МС в раннем пострепродуктивном периоде, средний возраст $49,9 \pm 1,1$ года, и 24 относительно здоровые женщины без ожирения в постменопаузе, которые составили группу сравнения. Диагноз стеатоза печени был поставлен методом ультразвукового исследования. В математическую модель расчета индекса стеатоза

© Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л., 2024

тел.: +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; ORCID: 0000-0002-7802-4796; Соболев А.А. – врач-терапевт, гастроэнтеролог, лаборант кафедры патологической физиологии; Гуляева И.Л. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патологической физиологии, ORCID: 0000-0001-7521-1732].

© Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L., 2024

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Department of Normal Physiology, ORCID: 0000-0002-7802-4796; Sobol A.A. – therapist, gastroenterologist, laboratory assistant of the Department of Pathologic Physiology; Gulyaeva I.L. – MD, PhD, head of the Department of Pathologic Physiology, ORCID: 0000-0001-7521-1732].

печени (ИСП) печени были включены следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ), триглицериды (ТТ) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП).

Результаты. ИМТ и ОТ у пациенток с МС и НАЖБП в постменопаузе были значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Также у женщин со стеатозом регистрировалась гипертриглицеридемия и повышение ЛПНП в сыворотке крови. Исследуемые биометрические и лабораторные показатели были включены в математическую формулу, позволяющую рассчитать ИСП. При значении ИСП, равном 0,5 и более, диагностируют наличие НАЖБП у женщин в постменопаузе, при ИСП менее 0,5 – отсутствие. Показатели чувствительности и специфичности метода составили 98,4 и 95,8 % соответственно.

Выводы. Предложенный малоинвазивный метод позволяет выявить стеатоз печени у женщин с МС в раннем пострепродуктивном периоде. Стоит отметить высокие диагностические характеристики предлагаемого метода и его доступность для широкого применения, так как используются простые биометрические и лабораторные показатели.

Ключевые слова. Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, индекс стеатоза, менопауза.

Objective. To work out the index for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in women with metabolic syndrome (MS) in postmenopause using generally available markers.

Materials and methods. 62 females with NAFLD and MS in early postreproductive period took part in the study. They were compared to 24 relatively healthy females not suffering from obesity in postmenopause. The average age of the patients was $49,9 \pm 1,1$. Hepatic steatosis was diagnosed by ultrasound examination. The mathematic model of hepatic steatosis index (HSI) calculation included: body mass index (BMI), waist size (WS), triglycerides and low-density lipoproteins (LDL).

Results. BMI and WS in patients with MS and NAFLD in postmenopause were considerably more than in relatively healthy women. Hypertriglyceridemia and an increase of LDL in blood serum were noted in patients with steatosis. Biometric and laboratory data were included in the mathematical formula which allows to calculate HSI. With HSI 0,5 and more NAFLD is diagnosed in women in post menopause, when HSI is lower than 0,5 it is not diagnosed. Indicators of sensitivity and specificity of the method were 98,4 % and 95,85 % respectively.

Conclusions. The minimally invasive method suggested above allows to reveal hepatic steatosis in females with MS in early postreproductive period. High diagnostic characteristics of the method are worth mentioning, as well as the possibility to be widely used thanks to simple biometric and laboratory data employed.

Keywords. Non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, steatosis index, menopause.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) и ассоциированная с ним неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – патология, проявления и диагностика которой входят в область интересов практически каждого специалиста терапевтического профиля. Наличие у пациента признаков МС и/или ожирения предполагает высокий риск НАЖБП, в связи с чем рекомендовано плановое скрининговое обследование данной группы пациентов для выявления НАЖБП. Женщины в периоде постменопаузы, особенно не принимающие заместительную гормональную те-

рапию, относятся к группе риска по развитию НАЖБП. Гипоэстрогения приводит к формированию ожирения, которое регистрируется более чем у половины женщин в период постменопаузы [1–3]. Стеатоз печени выявляется у 60–75 % пациенток в возрасте 40–50 лет с метаболическими нарушениями. По некоторым сведениям у женщин в постменопаузе быстрее формируется фиброз печени в сравнении с женщинами в периоде пременопаузы и мужчинами [4].

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с НАЖБП скрининговым методом выявления стеатоза печени является УЗИ [5; 6]. Есть данные, что методом

УЗИ обнаруживают стеатоз только 12–20 %, и его точность может снижаться при морбидном ожирении [7]. Для диагностики стеатоза возможно применение биопсии печени с морфологическим исследованием препарата. Однако использование этого метода в широкой клинической практике ограничено в связи с его инвазивностью и риском осложнений. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной и малоинвазивной диагностики НАЖБП с применением лабораторных маркеров [5; 8].

Продолжается разработка новых доступных интегральных методов диагностики НАЖБП, что должно облегчить скрининг стеатоза печени у пациентов в первую очередь из групп риска, к которым относятся женщины в пострепродуктивном периоде.

Цель исследования – разработать индекс для диагностики НАЖБП у женщин с МС в постменопаузе с использованием общедоступных маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 62 пациентки с НАЖБП и МС в раннем пострепродуктивном периоде, средний возраст $49,9 \pm 1,1$ года, и 24 относительно здоровые женщины без ожирения в постменопаузе, которые составили группу сравнения. От всех участниц исследования было получено письменное информированное добровольное согласие. Диагноз стеатоза печени был поставлен методом УЗИ.

В математическую модель расчета индекса стеатоза печени (ИСП) печени были включены следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ), триглицериды (ТГ) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Концентрацию ТГ и ЛПНП в сыворотке крови определяли на анализаторе Landwind LW C200i (Shenzhen

Landwind Industry Co., Ltd., КНР) с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Константа и коэффициенты для данной формулы были рассчитаны с помощью метода множественной регрессии. В качестве зависимой переменной был использован показатель наличия стеатоза печени по данным УЗИ печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ИМТ и ОТ у пациенток с МС и НАЖБП в постменопаузе были значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Также у женщин со стеатозом регистрировалась гипертриглицеридемия и повышение ЛПНП в сыворотке крови. По разным данным дислипидемия выявляется у 50–80 % пациентов с НАЖБП [7; 9].

Исследуемые биометрические и лабораторные показатели были включены в математическую формулу, позволяющую рассчитать ИСП⁴:

$$\text{ИСП} = -1,4672 + 0,0096 \cdot \text{ИМТ} + \\ + 0,0151 \cdot \text{ОТ} + 0,0157 \cdot \text{ТГ} + 0,1406 \cdot \text{ЛПНП},$$

При значении ИСП, равном 0,5 и более, диагностируют наличие НАЖБП у женщин в постменопаузе, при ИСП менее 0,5 – отсутствие. Предсказательную ценность каждого параметра модели оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (AUC) (рисунок).

Показатели чувствительности и специфичности метода составили 98,4 и 95,8 % соответственно.

⁴ Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л., Шелудько В.С. Патент Рос. Федерация № 2785905, МПК G01N 33/573 (2022.08). Способ диагностики неалкогольного стеатоза печени у женщин в менопаузе. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Мин. Здрав. Российской Федерации; заявка № 2022125229; заявл. 26.09.2022; опубл. 14.12.2022.

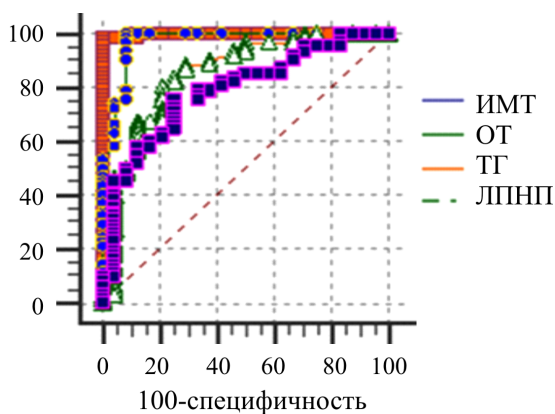


Рис. ROC-кривая для показателей индекса стеатоза печени

В последние десятилетия для диагностики НАЖБП предложен ряд тестов (индексов), для расчета которых используются биохимические, клинические и биометрические показатели. Например, индекс HSI (Hepatic steatosis index – индекс стеатоза печени), для расчета которого используются пол, наличие/отсутствие диабета, ИМТ и соотношение трансаминаз. Чувствительность и специфичность HSI составляют 93,1 и 92,4 % соответственно. Есть индекс FLI (Fatty Liver Index – жировой индекс печени), в расчет которого включены концентрация ТГ и ГТТФ, а также ИМТ и окружность талии. При значении $FLI < 30$ НАЖБП исключают, в интервале от 30 до 60 он возможен, при $FLI > 60$ – подтвержден. Метод обладает неплохой диагностической чувствительностью (87 %), но низкой специфичностью (64 %). Хорошие диагностические характеристики имеет тест Steato-Screen, в формулу расчета которого входят 10 показателей крови и биометрические данные, что ограничивает его применение в клинической практике [5; 6; 10].

Также были определены пороговые значения тестов, входящих в математическую модель, для исключения НАЖБП, которые составили: для ИМТ – 25,8, для ОТ –

79 см, для ТГ – 0,95 ммоль/л и для ЛПНП – 3,15 ммоль/л. Предложенный нами малоинвазивный метод позволяет выявить стеатоз печени у женщин с МС в раннем пострепродуктивном периоде. Стоит отметить высокие диагностические характеристики предлагаемого метода и его доступность для широкого применения, так как используются простые биометрические и лабораторные показатели.

Выводы

1. Разработан индекс для диагностики НАЖБП у женщин в постменопаузе с использованием общедоступных маркеров: ИМТ, ОТ, ТГ и ЛПНП, имеющий высокие диагностические характеристики. При значении ИСП, равном 0,5 и более, диагностируют наличие НАЖБП у женщин в постменопаузе, при ИСП менее 0,5 – отсутствие.

2. Рассчитаны пороговые значения тестов, входящих в математическую модель, для исключения НАЖБП у данной категории пациентов.

3. Использование предлагаемого малоинвазивного и доступного метода обеспечит раннее выявление жировых изменений в печени в этой группе риска, что позволит своевременно начать терапию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Giannini A., Caretto M., Genazzani A.R., Simoncini T. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curre Res Diabetes and Obes J.* 2018; 7 (1): 555704.
2. Редакционная статья. Клинико-функциональное состояние печени при менопаузальном метаболическом синдроме. *Практическая медицина* 2010; 4 (10). / Redaktsionnaya stat'ya. *Clinical and functional*

state of the liver in menopausal metabolic syndrome. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 4 (10) (in Russian).

3. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019; 1: 16–22. / *Sandakova, E.A., Zbukovskaya I.G.* Features of the course of the menopausal transition and early postmenopause in women with different types and degrees of obesity. *RMZh. Mat' i ditya*. 2019; 1: 16–22 (in Russian).

4. Klair J.S. Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 85–91.

5. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Бредер В.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 216–253. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363 / *Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Breder V.V. et al.* Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022; 94 (2): 216–253. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363 (in Russian)

6. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2021; 1 (1):

4–52. / *Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment. Recommendations for therapists, 3rd edition. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya* 2021; 1 (1): 4–52 (in Russian).

7. Bril F., Ortiz-Lopez C., Lomonaco R. et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat*. 2015; 35: 2139–46.

8. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Опалинская И.В., Иванова А.Л. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 4: 72–77. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-72-77 / *Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V., Opalinskaya I.V., Ivanova A.L.* Overview of laboratory diagnostic methods used in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) at the modern stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2019; 4: 72–77. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-72-77 (in Russian).

9. Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Пермский медицинский журнал*. 2022; 39 (4): 26–32. DOI: 10.17816/pmj39426-32 / *Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L.* Characteristics of lipid spectrum and functional liver tests in patients with nonalcoholic liver steatosis depending on degree of obesity during menopause. *Perm Medical Journal*. 2022; 39 (4): 26–32. DOI: 10.17816/pmj39426-32 (in Russian)

10. Lee J.H. Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 503–508.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 18.09.2023

Одобрена: 15.11.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Булатова, И.А. Способ диагностики неалкогольной жировой болезни печени с расчетом индекса стеатоза / И.А. Булатова, А.А. Соболев, И.Л. Гуляева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 108–113. DOI: 10.17816/pmj411108-113

Please cite this article in English as: Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. A method of diagnosing non-alcoholic fatty liver disease with the calculation of the steatosis index. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 108-113. DOI: 10.17816/pmj411108-113

Научная статья

УДК 618.5-089.888.14-7

DOI: 10.17816/pmj411114-119

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИНДУКЦИИ РОДОВ ОКСИТОЦИНОМ В ТЕЧЕНИЕ 12 ЧАСОВ (ОПЫТ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА)

М.В. Баранова^{1*}, А.М. Ксенофонтов¹, Е.В. Шестак^{1,2}, У.А. Вагущенко^{1,2}

¹Екатеринбургский клинический перинатальный центр,

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

PROSPECTS FOR INDUCTION OF LABOR WITH OXYTOCIN WITHIN 12 HOURS (PERINATAL CENTER EXPERIENCE)

M.V. Baranova^{1*}, A.M. Ksenofontov¹, E.V. Shestak^{1,2}, U.A. Vagushchenko^{1,2}

¹Yekaterinburg Clinical Perinatal Center,

²Ural State Medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Показать целесообразность и эффективность проведения индукции родов более 6 ч (до 12 ч латентной фазы).

Материалы и методы. Проведено когортное описательное одноцентровое исследование. Оценивалась эффективность осуществления индукции родов окситоцином более 6 ч. Были проанализированы истории родов 3265 пациенток ГБУЗ СО «ЕКПЦ» с января 2020 г. по декабрь 2022 г., которым проводилась преиндукция и индукция родов.

Результаты. Группа пациенток, подлежащих индукции родов окситоцином, составила 2261 случай. У 1269 (56,13 %) пациенток роды через естественные родовые пути произошли менее чем через 6 ч индукции родов окситоцином. 992 пациентки (43,87 %) продолжили индукцию родов окситоцином более 6 ч. Только 320 родов закончились абдоминальным родоразрешением в связи с неэффективной

© Баранова М.В., Ксенофонтов А.М., Шестак Е.В., Вагущенко У.А., 2024

тел. +7 951 270 50 21

e-mail: maridoctor@mail.ru

[Баранова М.В. – акушер-гинеколог, ORCID: 0009-0008-4287-7720; Ксенофонтов А.М. – акушер-гинеколог, ORCID: 0009-0009-3432-9334; Шестак Е.В. – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, руководитель молодежной научной лаборатории ЦНИЛ, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0003-3445-2956; Вагущенко У.А. – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, заведующая организационно-методическим отделом, ORCID: 0000-0002-0428-6187].

© Baranova M.V., Ksenofontov A.M., Vagushchenko U.A., 2024

tel. +7 951 270 50 21

e-mail: maridoctor@mail.ru

[Baranova M.V. (*contact person) – obstetrician-gynecologist ORCID: 0009-0008-4287-7720; Ksenofontov A.M. – obstetrician-gynecologist ORCID: 0009-0009-3432-9334; Shestak E.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Head of the Youth Scientific Laboratory of the Central Scientific Research Laboratory, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, ORCID: 0000-0003-3445-2956; Vagushchenko U.A. – Junior Researcher of the Central Research Laboratory, ORCID: 0000-0002-0428-6187].

индукцией, что составило 32,3 % (от числа индукций родов окситоцином более 6 ч) и 14,2 % (от общего числа индукций родов окситоцином).

Выводы. Индукция родов окситоцином более 6 ч (до 12 ч латентной фазы) целесообразна и эффективна. Это позволяет избежать абдоминального родоразрешения до 30 % в исследуемой группе.

Ключевые слова. Индукция родов, окситоцин, латентная фаза.

Objective. Demonstrate the expediency and effectiveness of labor induction for more than 6 hours (up to 12 hours of the latent phase).

Materials and methods. A cohort, descriptive, single-center study was conducted. The effectiveness of labor induction with oxytocin for more than 6 hours was estimated. The birth medical histories of 3265 patients of SBHI of Sverdlovsk Region "Yekaterinburg Regional Perinatal Center" from January 2020 to December 2022, who underwent pre-induction and induction of labor, were analyzed.

Results. The group of patients, who underwent induction of labor with oxytocin, was 2261 cases. In 1269 (56.13 %) patients, vaginal delivery occurred after less than 6 hours of labor induction with oxytocin. In 992 patients (43.87 %) induction of labor with oxytocin was continued for more than 6 hours. Only 320 labors resulted in abdominal delivery due to ineffective labor induction, which amounted to 32.3 % (of the number of labor inductions with oxytocin for more than 6 hours) and 14.2 % (of the total number of labor inductions with oxytocin).

Conclusions. Induction of labor with oxytocin for more than 6 hours (up to 12 hours of the latent phase) is reasonable and effective. It allows to avoid abdominal delivery in up to 30 % of patients of the study group.

Keywords. Induction of labor, oxytocin, latent phase.

ВВЕДЕНИЕ

Индукция родов является одной из наиболее часто применяемых процедур в акушерской практике. Обычно индукцию родов проводят по медицинским показаниям, когда пролонгирование беременности при заболеваниях матери или осложнениях беременности представляет высокий риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. В некоторых случаях также проводят elective индукцию (индукция родов в доношенном сроке без медицинских показаний со стороны матери или плода, но с целью улучшения исходов путем подбора оптимального времени и условий для наилучшего оказания помощи)¹.

Частота индукции родов растет во всем мире и составляет от 6,8 до 35,5 % в различных странах. Причиной роста, с одной стороны, является возрастание числа женщин с высоким акушерским и перинатальным рис-

ком, в том числе соматическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение). С другой стороны, рост частоты индукции обусловлен улучшением ее исходов для матери и плода, благоприятным эффектом на снижение частоты осложнений беременности и кесарева сечения за счет внедрения новых технологий подготовки шейки матки и родовозбуждения².

Индукция родов имеет широкое применение в акушерской практике как способ elective вагинальных родов при наличии показаний к родоразрешению и отсутствии спонтанной родовой деятельности. Но при этом индукция родов (по сравнению с физиологическими родами) повышает риск развития патологии как у матери (кесарево сечение, кровотечение, хориоамнионит), так и у новорожденного (дистресс плода в родах, асфиксия). Обычно индукцию родов проводят по медицинским показаниям, когда пролонгирование беременности при заболеваниях матери или осложнениях беременности

¹ Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение): клинические рекомендации. М., 2021.

² Там же.

представляет высокий риск неблагоприятных материнских или перинатальных исходов [1].

Эффективность индукции, частота развития осложнений определяются многими факторами, такими как:

- 1) сроки и показания к проведению индукции;
- 2) оценка зрелости шейки матки;
- 3) выбор метода индукции;
- 4) адекватная дозировка препаратов, применяемых для индукции;
- 5) неэффективность индукции и своевременная смена тактики родоразрешения;
- 6) интранатальный мониторинг состояния плода [2].

В настоящее время отсутствует регламентирующий документ, согласно которому имеется четкое определение времени проведения индукции родов окситоцином. В клинических рекомендациях «Неудачная попытка стимуляции родов» (2021) рекомендованное время введения окситоцина составляет 5–15 ч до достижения активной фазы родов. Рамки эти очень размыты и до сих пор остаются прерогативой лечебного учреждения.

Цель исследования – показать целесообразность и эффективность проведения индукции родов более 6 ч (до 12 ч латентной фазы).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено когортное описательное одноцентровое исследование: мы оценивали эффективность проведения индукции родов окситоцином более 6 ч.

Проанализированы истории родов 3265 пациенток ГБУЗ СО «ЕКПЦ» с января 2020 г. по декабрь 2022 г., которым проводилась преиндукция и индукция родов. Исследуемые случаи были разделены на две группы: 1-я – в которой пациенткам проводилась преиндукция родов (шейка матки на момент осмотра по шкале Bishop менее 8 баллов);

2-я – в которой пациентки не нуждались в предшествующей подготовке шейки матки (шейка матки на момент осмотра по шкале Bishop 8 баллов и более). В 1-й группе проанализирован 1991 случай (61 %), во 2-й группе – 1274 (39 %) (рис. 1).

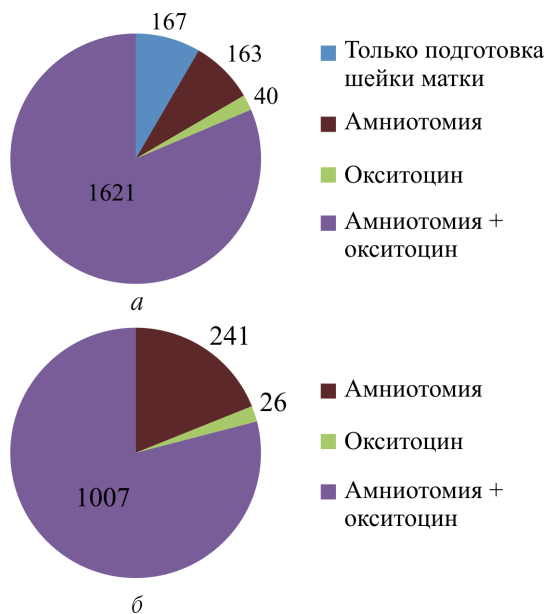


Рис. 1. Методы индукции:
а – 1-я группа; б – 2-я группа

Большинство пациенток получали индукцию с применением окситоцина. В ГБУЗ СО «ЕКПЦ» индукция родов окситоцином (используется низкодозированная инфузия) рассчитана на 12 ч при условии удовлетворительного состояния организма матери и плода (осуществление непрерывного КТГ-мониторинга всем категориям пациенток, подлежащих индукции родов окситоцином; непрерывного АД-мониторинга определенным группам пациенток – гипертензионные расстройства, наличие рубца на матке; а также непрерывное использование маточного датчика кардиотокографа для оценки сократительной деятельности матки с целью предотвращения тахисистолии).

Если за 12 ч индукции родов окситоцином пациентка достигает активной фазы

родов (5 см и более), то индукция продолжается далее, отключение окситоцина в данной ситуации не проводится. В случае, если через 12 ч пациентка не достигает активной фазы родов, то индукция расценивается как неэффективная, и план ведения родов пересматривается в пользу абдоминального родоразрешения (операции кесарева сечения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрим группу пациенток, подлежащую индукции родов окситоцином, что позволит более наглядно оценить целесообразность введения окситоцина более 6 ч. В данной группе общее число пациенток, чьи истории родов были подвержены анализу, составило 2261 (в том числе пациентки с рубцом на матке после операции кесарева сечения – 71 (3,1 %). Остальные 1004 (из 3265) пациентки родоразрешились без применения окситоцина (вступили в роды самостоятельно при проведении преиндукции родов либо после индукции родов амниотомией, а также те, у которых потребовалось абдоминальное родоразрешение до начала проведения индукции родов окситоцином).

У 1269 (56,13 %) пациенток роды через естественные родовые пути произошли менее чем через 6 ч индукции родов окситоцином. Если бы индукция родов окситоцином была прекращена через 6 ч, то у остальных 992 пациенток (43,87 %) потребовалось бы абдоминальное родоразрешение по показанию – индукция родов окситоцином без эффекта. В нашем же исследовании данная группа пациенток продолжила индукцию родов окситоцином более 6 ч.

Только 320 родов закончились абдоминальным родоразрешением в связи с неэффективной индукцией родовой деятельности, что составило 32,3 % (от числа индукций родов окситоцином более 6 ч) и 14,2 % (от общего числа индукций родов окситоцином) (рис. 2).

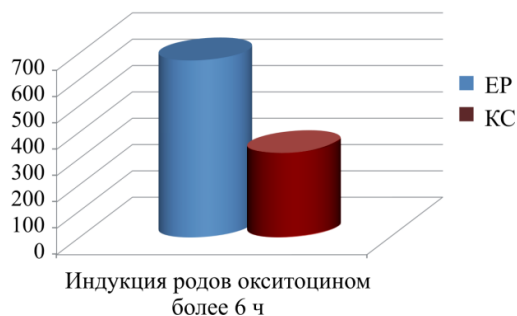


Рис. 2. Результаты родоразрешения при индукции родов окситоцином более 6 ч ($n = 992$). Примечание: EP – естественные роды; КС – кесарево сечение

Таким образом, можно заключить, что индукция родов окситоцином более 6 ч помогла избежать абдоминального родоразрешения в 672 случаях, что составило 29,7 % от общего числа индукций родов окситоцином, в том числе у пациенток с рубцом на матке.

Мы провели сравнительный анализ осложнений исходов родов через естественные родовые пути у двух групп пациенток: первая группа – получали индукцию родов окситоцином менее 6 ч и вторая – больше 6 ч. Результаты представлены в табл. 1.

По результату анализа можно сделать вывод, что индукция родов более 6 ч сопровождается статистически значимым увеличением травматизма родовых путей, гнойно-септических осложнений и оперативных вагинальных родов. Но, учитывая процент родов (67,7 %) через естественные родовые пути у данной группы пациенток, считаем целесообразным проведение индукции родов окситоцином более 6 ч.

Частота индукции родов растет в мире и составляет от 6,8 до 35,5 % в различных странах³. К примеру, в США уровень индукции родов вырос с 9,6 % в 1990 г. до 25,7 % в 2018 г. [3]. Все это связано с расширением

³ Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение): клинические рекомендации. М., 2021.

Таблица 1

Сравнительный анализ осложнений исходов вагинальных родов

Осложнения		Группа контроля (<i>n</i> = 1269) Окситоцин менее 6 ч абс (%)	Группа исследования (<i>n</i> = 672) Окситоцин более 6 ч абс (%)	<i>p</i>
Кровотечения более 1000 мл (<i>n</i>)		103 (8,1)	84 (12,5)	0,002*
Тяжелая асфиксия новорожденного (<i>n</i>)		5 (0,4)	4 (0,6)	0,788
Дистоция плечиков (<i>n</i>)		11 (0,9)	6 (0,9)	0,844
Травматизм (<i>n</i>) в том числе по видам:		645 (50,8)	465 (69,2)	< 0,001*
	Разрыв шейки матки (<i>n</i>)	103 (16,0)	86 (18,4)	0,307
	Разрыв промежности 1–2 степени (<i>n</i>)	408 (63,3)	268 (57,7)	0,068
	Разрыв промежности 3 степени (<i>n</i>)	6 (0,9)	4 (0,9)	0,760
	Разрыв промежности 4 степени (<i>n</i>)	0 (0)	0 (0)	1,0
	Глубокий разрыв влагалища (<i>n</i>)	50 (7,8)	31 (6,7)	0,570
	Эпизиотомия (<i>n</i>)	78 (12,0)	76 (16,3)	0,054
Гнойно-септические осложнения (<i>n</i>) в том числе по видам:		7 (0,6)	16 (2,4)	< 0,001*
	Хориоамнионит (<i>n</i>)	7 (100)	16 (100)	1,0
	Эндометриит (<i>n</i>)	0 (0)	0 (0)	1,0
Оперативные вагинальные роды (<i>n</i>)		126 (9,9)	107 (15,9)	< 0,001*

Примечание: * – различия статистически значимы.

списка показаний для программированных родов, а также с данными последних исследований, что электроиндукция родов в сроке 39 недель по сравнению с выжидательной тактикой (до срока гестации более 41 недели) достоверно снижала риск родоразрешения путем операции кесарева сечения (13,9 в сравнении с 35,9 %), материнскую заболеваемость (16,5 в сравнении с 21,2 %), мертворождаемость (отсутствует – в сравнении с 0,13 %), риск развития инфекции у матери (2,8 в сравнении с 5,2 %), риск перевода новорожденных в отделение интенсивной терапии (3,5 в сравнении с 5,5 %) [4–5]. На данный момент в клинических рекомендациях Великобритании есть указание, что можно рассматривать просьбы об индукции родов, но только после обсуждения с женщиной преимуществ и рисков, принимая во внимание обстоятельства и предпочтения женщины [6].

Учитывая все вышесказанное, встает важный вопрос о продолжительности времени индукции родов окситоцином и далее – на

каком этапе следует считать ее неэффективной. Согласно клиническим рекомендациям «Неудачная попытка стимуляции родов» (2021), отсутствие от эффекта от введения окситоцина – это отсутствие родовой деятельности и динамики раскрытия шейки матки в течение 3–5 ч или невозможность достижения активной фазы родов в течение 5–15 ч). Определение достаточно расплывчатое, а временные рамки очень широки, особенно если учитывать, что латентная фаза родов значительно длиннее при индуцированных родах, по сравнению со спонтанными родами, и диагноз «отсутствие эффекта до 6 см» у женщин, подвергающихся индукции, следует выносить с осторожностью (табл. 2). Во время активной фазы первого периода родов значимой разницы выявлено не было [7].

Полагаем, учитывая результаты исследования, что разумно не считать индукцию родов неэффективной в латентной фазе до тех пор, пока окситоцин не будет введен в течение как минимум 12 ч после разрыва плодных оболочек [1].

Таблица 2

**Сравнительные результаты
исследования**

Параметр	Значение							
Открытие, см	4–10	3–4	4–5	5–6	6–7	7–8	8–9	9–10
Индукция	5,5	1,4	1,3	0,6	0,4	0,2	0,2	0,3
Спонтанные роды	3,8	0,4	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3

Выводы

На основании проведенного исследования, очевидно, что индукция родов окситоцином более 6 ч (до 12 ч латентной фазы) целесообразна и эффективна. Это позволяет избежать абдоминального родоразрешения до 30 % в исследуемой группе, что, в свою очередь, профилактирует в дальнейшем увеличение количества пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rouse Dwight J., Weiner Steven J., Bloom Steven L., Varner Michael W., Spong Catherine Y., Ramin Susan M., Caritis Steve N., Grobman William A., et al. Failed labor induction: toward an objective diagnosis. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (2 Pt 1): 267–272. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318207887a.
2. Caughey A.B., Cabill A.G., Guise J.-M., Rouse D.J. American College of Obstetricians and Gynecologists (College). Society for Maternal-Fetal Medicine. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210 (3): 179–93. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.026.
3. Declercq et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2020) 20: 458. DOI: 10.1186/s12884-020-03137-x
4. Sinkey Rachel G., Blanchard Christina T., Szychowski Jeff M., Ausbeck Elizabeth, Subramaniam Akila, Neely Cherry L., Casey Brian M., Tita Alan T. Elective Induction of Labor in the 39th Week of Gestation Compared With Expectant Management of Low-Risk Multiparous Women. *Obstet Gynecol*. 2019; 134 (2): 282–287. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003371.
5. Grobman William A., Caughey Aaron B. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221 (4): 304–310. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.046. Epub 2019 Feb 25.
6. Inducing labour NICE guideline [NG207] Published: 04 November 2021
7. Lorie M. Harper, Aaron B. Caughey, Anthony O. Odibo, Kimberly A. Roehl, Qiubong Zhao, Alison G. Cabill. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (6): 1113–8. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318253d7aa.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 30.08.2023

Одобрена: 05.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Перспективы проведения индукции родов окситоцином в течение 12 часов (опыт перинатального центра) / М.В. Баранова, А.М. Ксенофонтов, Е.В. Шестак, У.А. Вагущенко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 114–119. DOI: 10.17816/pmj411114-119

Please cite this article in English as: Baranova M.V., Ksenofontov A.M., Shestak E.V., Vagushchenko U.A. Prospects for induction of labor with oxytocin within 12 hours (perinatal center experience). *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 114–119. DOI: 10.17816/pmj411114-119

Научная статья
УДК 616.724-08
DOI: 10.17816/pmj411120-131

АНАЛИЗ АППАРАТНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

**А.А. Долгалева^{1*}, Д.Ю. Христофорандо¹, Я.Н. Гарус¹, В.Н. Ивенский¹, А.Н. Бражникова¹,
О.Ю. Хорев¹, Е.А. Булычева², П.Н. Гелетин³, З.В. Кереева⁴, Ю.В. Чепурко⁵,
О.А. Успенская⁶**

¹Ставропольский государственный медицинский университет,

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

³Смоленский государственный медицинский университет,

© Долгалева А.А., Христофорандо Д.Ю., Гарус Я.Н., Ивенский В.Н., Бражникова А.Н., Хорев О.Ю., Булычева Е.А.,
Гелетин П.Н., Кереева З.В., Чепурко Ю.В., Успенская О.А., 2024

тел. +7 962 403 58 69

e-mail: Dolgalev1@mail.ru

[Долгалева А.А. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой ортопедической стоматологии, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0009-0001-2434-417X; Христофорандо Д.Ю. – доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, доктор медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-2624-7453; Гарус Я.Н. – профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, доктор медицинских наук, профессор, SPIN-код 266-9669 Author ID 295471; Ивенский В.Н. – доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, ORCID: 0009-0008-1615-3614; Бражникова А.Н. – доцент кафедры организации стоматологической помощи, менеджмента и профилактики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0003-2117-2218; Хорев О.Ю. – доцент кафедры ортопедической стоматологии, кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0009-0004-6862-129X; Булычева Е.А. – профессор кафедры стоматологии ортопедической и материаловедения с курсом ортодонтии взрослых, доктор медицинских наук, профессор; Гелетин П.Н. – профессор кафедры пропедевтической стоматологии, ORCID: 0000-0001-8187-0865; Кереева З.В. – врач-ортодонт, SPIN-код: 8642-2973; Чепурко Ю.В. – ассистент кафедры стоматологии, ORCID: 0009-0008-2147-1270; Успенская О.А. – заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, доктор медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0003-2395-511X].

© Dolgalev A.A., Khristoforando D.Yu., Garus Ya.N., Ivensky V.N., Brazhnikova A.N., Khorev O.Yu., Bulycheva E.A., Geletina P.N., Kerefova Z.V., Chepurko Yu.V., Uspenskaya O.A., 2024

tel. +7 962 403 58 69

e-mail: Dolgalev1@mail.ru

[Dolgalev A.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Orthopedic Dentistry, ORCID: 0009-0001-2434-417X; Khristoforando D.Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, ORCID: 0000-0002-2624-7453; Garus Ya.N. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, SPIN-код 266-9669 Author ID 295471; Ivensky V.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0009-0008-1615-3614; Brazhnikova A.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Organization of Dental Care, Management and Prevention of Dental Diseases, ORCID: 0000-0003-2117-2218; Khorev O.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Orthopedic dentistry, ORCID: 0009-0004-6862-129X; Bulycheva E.A. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Material Science with Adult Orthodontics Course; Geletina P.N. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Propaedeutic Dentistry, ORCID: 0000-0001-8187-0865; Kerefova Z.V. – Orthodontist, SPIN-код: 8642-2973; Chepurko Yu.V. – Assistant of the Department of Dentistry, ORCID: 0009-0008-2147-1270; Uspenskaya O.A. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, ORCID: 0000-0003-2395-511X].

⁴Республиканский стоматологический центр имени Т.Х. Тхазаплизева, г. Нальчик,

⁵Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону,

⁶Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,
Российская Федерация

ANALYSIS OF HARDWARE METHODS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

A.A. Dolgalev^{1*}, D.Yu. Kbristoforando¹, Ya.N. Garus¹, V.N. Ivensky¹, A.N. Brazhnikova¹,
O.Yu. Khorev¹, E.A. Bulychева², P.N. Geletin³, Z.V. Kerefova⁴, Yu.V. Chepurko⁵,
O.A. Uspenskaya⁶

¹Stavropol State Medical University, Stavropol,

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

³Smolensk State Medical University,

⁴Tkhazaplizhev Republican Dental Center, Nalchik,

⁵Rostov State Medical University, Rostov-on-Don,

⁶Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) с применением аппаратных методов лечения окклюзионными каппами различных видов. Высокая распространенность среди стоматологических заболеваний дисфункций височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) обуславливает необходимость совершенствования имеющихся и создание инновационных методов лечения. Высокая корреляция ДВНЧС с нарушениями смыкания зубных рядов обусловлена высокой встречаемостью аномалий, деформаций зубных рядов, а также частичной потери зубов, дефектов твердых тканей среди пациентов разных возрастных групп и гендерной принадлежности. Среди консервативных методов, входящих в комплексный подход лечения пациентов, страдающих ДВНЧС, особое место занимают аппаратные методы лечения. Специалистами предложены различные виды ортопедических конструкций: сплинты, окклюзионные шины, окклюзионные каппы, ортотики и другие. Все виды лечебно-диагностических аппаратов имеют конструктивные сходства и отличия, выполняются из различных стоматологических материалов, могут быть отнесены к одному из видов: разобщающие, центрирующие (репозиционные), релаксационные, стабилизирующие шины.

Материалы и методы. В период с 2013 по 2023 г. обследовано 99 пациентов с различными комбинациями выявленных и подтвержденных признаков ДВНЧС, с распределением по гендерному признаку – 88 женщин, 11 мужчин (средний возраст $41,2 \pm 10,7$ года). В соответствии с индивидуальной клинической картиной, выявленными жалобами, этиологией и патогенезом заболевания всем пациентам группы сравнения и двух основных групп ($n = 99$) назначалась индивидуальная тактика комплексного лечения ДВНЧС. Лечение было направлено на устранение болевого синдрома, снятие спазма жевательных мышц, нормализацию объема открывания рта, нормализацию положения нижней челюсти относительно верхней, устранение окклюзионных интерференций, восстановление высоты нижней трети лица.

При проведении аппаратного лечения всем пациентам по моделям челюстей, полученным по силиконовым оттискам, по показаниям изготавливали окклюзионные каппы трех видов.

Результаты. Данные анализа МРТ ВНЧС 99 обследованных показали, что наиболее часто (у 88 обследованных из 99) встречается вентральная дислокация суставного диска – в 88,8 % случаев, и реже в комбинации со смещением диска латерально 4 %. Редко встречается дистальный сдвиг суставного диска – 1,9 % (2 пациента из 99). Изучение результатов применения различных видов окклюзионных капп

позволяет сделать вывод о необходимости разработки видов окклюзионных аппаратов, сочетающих в себе возможности декомпрессии элементов ВНЧС, центрирования положения нижней челюсти относительно верхней и ортодонтического устранения зубочелюстных аномалий и деформаций, являющихся причинами окклюзионных интерференций.

Выводы. Анализ окклюзионных аппаратов, применяемых при диагностике и лечении пациентов с ДВНЧС показывает, что наиболее эффективными являются аппараты, удачно сочетающие в себе элементы шин с более узким назначением.

Ключевые слова. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, окклюзионные шины, окклюзионные каппы, сплинты, ортотики, окклюзионные нарушения.

Objective. To conduct a comparative analysis of effectiveness of treatment of patients with dysfunction of temporomandibular joint (DTMJ) using hardware methods of treatment with occlusive mouthguards of various types.

Materials and methods. 99 patients (88 females and 11 males aged $41,2 \pm 10,7$) with different combinations of revealed and confirmed signs of DTMJ were examined from 2013 to 2023. According to the personal clinical picture, complaints revealed, aetiology and pathogenesis of the disease all the patients of the comparison group and 2 main groups (99 patients) were administered individual complex treatment for DTMJ. The treatment was aimed at the elimination of pain, relief of masticatory muscles spasm, improvement of the extent of opening of mouth, correction of the lower jaw position, occlusive interference elimination and restoration of height of the lower third of the face.

While carrying out the hardware treatment, occlusive mouthguards of 3 types were made based on the jaw model of the patients. The models were got from the silicone imprints of the jaw.

Results. MR images of temporomandibular joints of the 99 patients showed that ventral dislocation of articular disk occurred most frequently (in 88 patients). Less frequently (4 % of cases) it was combined with dislocation of the disk laterally. Rarely distal dislocation of the articular disk occurred – 1,9 % of cases (2 patients). Study of the results of the appliance of different types of occlusive mouthguards demonstrates the necessity to work out the types of occlusive devices allowing decompression of temporomandibular joint elements, centering lower jaw position and orthodontic elimination of dentofacial abnormalities and deformities which lead to occlusive interference.

Conclusions. Analysis of occlusive devices used in the diagnosis and treatment of patients with DTMJ shows that the most effective devices are those that successfully combine elements of splints with a narrower purpose.

Keywords. Dysfunction of temporomandibular joint, occlusal splint, occlusive mouthguards, splints, orthotics, occlusal abnormalities.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто применимыми в комплексном лечении пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) считаются ортопедические конструкции, оказывающие разобщающий, центрирующий (репозиционные окклюзионные шины), релаксационный, стабилизирующий эффект [1–8]. Среди перечисленных видов окклюзионных шин особое место занимают ортотики – аппараты, изготовленный чаще всего на нижнюю челюсть, имеющие на своей поверхности отпечатки жевательной поверх-

ности зубов-антагонистов, выполненные из силикона. Такой окклюзионный аппарат позволяет получить разобщение зубных рядов, за счет этого достигается декомпрессия в ВНЧС, расслабление жевательных мышц, центрирование положения нижней челюсти относительно черепа. Однако данная конструкция окклюзионного аппарата не позволяет нормализовать форму зубных дуг, положение зубов в зубной дуге, не устраняет окклюзионных интерференций [9–16].

В практике врачей-ортодонт, наряду с применением эджуайз-техники, нашел широкое распространение инновационный

метод лечения аномалий, деформаций зубных рядов, окклюзионных интерференций – применение съемных кап – элайнеров. Известно убеждение многих специалистов, считающих одной из причин развития ДВНЧС окклюзионные интерференции, которые, в свою очередь, обусловлены аномалиями и деформациями зубных рядов [17–20]. В свете этого ортодонтическое лечение рассматривается как метод профилактики и лечения ДВНЧС. Однако при узком подходе при исправлении деформаций и аномалий зубных рядов – без должной комплексной функциональной диагностики состояния ВНЧС, жевательных мышц – нормализация окклюзии зубных рядов не всегда может привести к самопроизвольной компенсации возникших морфологических, функциональных и комбинированных изменений в ВНЧС и жевательных мышцах [21–24].

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с ДВНЧС с применением аппаратных методов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2013 по 2023 г. нами обследовано 99 пациентов с различными комбинациями выявленных и подтвержденных признаков ДВНЧС, с распределением по гендерному признаку – 88 женщин, 11 мужчин (средний возраст $41,2 \pm 10,7$ года).

Критериями включения в исследование были жалобы на боли, хруст, заклинивания, щёлканья, тугоподвижность в ВНЧС. В соответствии с МКБ-10 пациентам были установлены диагнозы: синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена; K07.60), рецидивирующий вывих или подвывих нижней челюсти (K07.62), артроз ВНЧС (M19.0X), щелкающая челюсть (K07.61).

Критериями исключения были: отсутствие согласия пациента на участие в исследовании, онкологические заболевания, острая стадия или обострение хронического общесоматического заболевания, травмы черепа и челюстно-лицевой области в анамнезе, беременность, лактация.

Методом свободной рандомизации пациентов распределили в группу сравнения – 33 человека (28 женщин 5 мужчин) и две основные группы – по 33 человека.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили комплексное обследование, клинический осмотр, опрос, получение диагностических слепков и моделей челюстей, МРТ ВНЧС.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) ВНЧС проводили в имеющихся в г. Ставрополе МРТ-лабораториях, с мощностью МРТ-томографов не менее 1,5 Тесла. Исследование осуществляли в положениях при закрытом и открытом рте (с фиксацией индивидуальной капшой), в режимах T1, T2, PD, в кососагиттальной, фронтальной, горизонтальной проекциях.

В соответствии с индивидуальной клинической картиной, выявленными жалобами, этиологией и патогенезом заболевания всем пациентам группы сравнения и двух рабочих групп ($n = 99$) назначалась индивидуальная тактика комплексного лечения ДВНЧС. Лечение было направлено на устранение болевого синдрома, снятия спазма жевательных мышц, нормализацию объема открывания рта, нормализацию положения нижней челюсти относительно верхней, устранение окклюзионных интерференций, восстановление высоты нижней трети лица.

С этой целью применяли медикаментозное лечение (нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие средства, хондротропные препараты), назначали массаж жевательных мышц, миогимнастику и аппаратное лечение. При

проведении аппаратного лечения всем пациентам по моделям челюстей, полученным по силиконовым оттискам, изготавливали окклюзионные каппы.

В первую основную группу были включены 33 пациента (трое мужчин, тридцать женщин) в комплексном лечении которых применялся аппарат – ортотик. Изготавливался ортотик на нижнюю челюсть из стоматологического силикона для капп, имел отпечатки зубов верхней челюсти, позволяющие направлять нижнюю челюсть в центрическое положение при смыкании челюстей при закрывании полости рта, что соответствовало центральному соотношению (ЦС) челюстей, определенному при анализе МРТ ВНЧС каждого пациента.

Ортотик изготавливался пациентам путем вакуумного прессования по модели нижней челюсти. Величина разобщения зубных рядов (толщина ортотика) определялась при анализе МРТ ВНЧС по критерию – толщина суставного диска. Режим пользования ортотиком ежедневно, 2–3 ч днем и всю ночь.

Вторая основная группа включала 33 пациента (трое мужчин, тридцать женщин), в комплексном лечении которых для устранения окклюзионных интерференций, связанных с аномалиями и деформациями зубных рядов, применялись ортодонтические каппы – элайнеры. При планировании ортодонтического лечения в конструкцию элайнеров в программном обеспечении вводились специальные замковые элементы – пилоты, позволяющие центрировать и стабилизировать положение нижней челюсти относительно верхней в соответствии с индивидуальными данными, полученными при анализе МРТ ВНЧС.

Планирование, конструирование и изготовление элайнеров осуществлялось в специализированных лабораториях по полученным силиконовым оттискам верхней и нижней челюсти пациентов. Пациентам

определяли ЦС челюстей анатомо-функциональным методом и проводили регистрацию с использованием окклюзионного силикона.

Режим пользования элайнерами: 20–22 ч в день, с перерывами на прием пищи и проведение гигиенических процедур, замену каждой пары элайнеров на следующий комплект проводили каждые две недели.

Третья группа (группа сравнения) – 33 пациента (28 женщин, пять мужчин), в комплексном лечении ДВНЧС которых, кроме медикаментозного лечения по клиническим показаниям, избирательного шлифования окклюзионных интерференций, нормализации объема открывания рта, миогимнастики и массажа жевательных мышц, применялась на зубная каппа толщиной 0,2 мм, выполненная путем вакуумного термопрессования по модели нижней челюсти с целью обеспечения placebo-эффекта. Окклюзионная поверхность каппы в местах смыкания зубов-антагонистов перфорировалась с целью устранения препятствий и искажений привычных окклюзионных контактов, для обеспечения большей эффективности эффекта placebo.

Всем испытуемым предлагалось ознакомиться и подписать информированное согласие на участие в научном исследовании, на взаимной безвозмездной основе, с информированием о возможном использовании в плане лечения эффекта placebo путем произвольной рандомизации. Отказавшиеся подписать информированное согласие на участие в научном исследовании на указанных условиях пациенты не были включены в список испытуемых в данном исследовании, и результаты обследования и лечения данных пациентов не использовались в обработке данных.

Статистическую обработку полученных в результате исследования данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 8,0. Для оценки типа распре-

деления признаков использовали критерий Шапиро – Уилкса. Величины представлены в виде $M \pm SE$, где M – выборочное среднее, SE – стандартная ошибка среднего. Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. В случае нормального распределения для сравнения выборок применяли парный T -критерий Стьюдента. При сравнении нескольких групп между собой применяли поправку Бонферрони на множественность сравнений. В статистическом анализе считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом обследовании пациентов и анализе диагностических моделей челюстей всех включенных в данное исследование 99 человек в 29,3 % случаев (29 испытуемых) были выявлены различные аномалии, деформаций зубных рядов, прикуса.

В первой группе зубочелюстные аномалии и деформации выявлены в 30,3 % (10 человек), во второй – в 27,2 % (9), в группе контроля – в 30,3 % (10).

Наиболее часто зубочелюстные аномалии представлены дистальной окклюзией – 42,4 % (43 человека из 99) и аномалиями в трансверзальной плоскости – перекрестный прикус – 26,2 % (26 человек из 99). Комбинированные, сочетанные формы аномалий составляют 97,1 % (67 человек из 69 испытуемых с выявленными челюстно-лицевыми аномалиями) от всех выявленных случаев.

Результаты анализа МРТ ВНЧС 99 обследованных пациентов показали, что наиболее часто (у 88 обследованных из 99) встречается вентральная дислокация суставного диска – в 88,8 % случаев, и реже в комбинации со смещением диска латерально – 4 %. Редко

встречается дистальный сдвиг суставного диска – 1,9 % (2 пациента из 99).

При анализе МРТ ВНЧС пациентов с ДВНЧС определены средние размеры суставной щели справа: в переднем отделе – $2,7 \pm 0,5$ мм, верхнем – $1,9 \pm 1,2$ мм, заднем – $1,9 \pm 1,0$ мм. Средние размеры суставной щели у пациентов с ДВНЧС слева: в переднем отделе – $2,2 \pm 1,3$ мм, верхнем – $2,1 \pm 1,1$ мм, заднем – $2,0 \pm 0,3$ мм ($p = 0,003$).

При обследовании до лечения у пациентов с ДВНЧС: возможность полной редукции суставного диска из положения вентральной дислокации с одной стороны, с одновременным отсутствием редукции с контралатеральной стороны, при функциональных пробах открывание/закрывание рта – выявлена у 45 пациентов из 99 (45,5 %).

Результаты комплексного лечения ДВНЧС с применением ортотиков, элайнеров с пилотами и каппы с открытой окклюзионной поверхностью оценивали через 14, 30 дней и шесть месяцев после начала лечения.

Исчезновение таких симптомов, как боль, хруст в ВНЧС при открывании/закрывании рта, в результате комплексного лечения и адаптация к окклюзионным каппам произошло спустя две недели у 53 пациентов из 99 (52,5 % испытуемых). Распределение степени уменьшения боли, чувства дискомфорта, хруста в ВНЧС при открывании/закрывании рта в результате комплексного лечения по группам, по признакам лечения различными аппаратами происходило неравномерно.

В группе пациентов, у которых в комплексном лечении ДВНЧС применялся ортотик в качестве окклюзионной каппы, – 24 человек отметили уменьшения проявлений боли спустя две недели после начала лечения.

Среди пациентов, комплексное лечение которых проводилось с применением ортodontических капп – элайнеров с пилотами,

через две недели 15 человек отмечали уменьшение проявлений ДВНЧС.

В группе сравнения, где в качестве аппарата использовалась каппа для достижения плацебо-эффекта – 14 пациентов отметили уменьшение болевых ощущений спустя две недели после начала комплексного лечения ДВНЧС.

В группе пациентов, комплексное лечение ДВНЧС которых включало применение ортотика, при контрольном осмотре через месяц после начала лечения объективно отмечалось исчезновение шумов, щелчков при открывании/закрывании рта, отсутствие болезненности при пальпации в области ВНЧС и жевательных мышц. Менее четверти пациентов в этот период отмечают незначительный дискомфорт утром после снятия ортотика, связанный с изменением смыкания зубных рядов, который в кратчайшее время (в течение 30 мин) проходит. Происходящая адаптация приводит на начальном этапе лечения к возникновению возможности у пациентов данной группы, устанавливая челюсть в двух положениях: в привычном и реконструктивном, детерминированном ортотиком.

При обследовании через шесть месяцев отмечается возможность самопроизвольного удерживания нижней челюсти у пациентов данной группы в реконструктивном положении за счет жевательных мышц, не сопровождающееся чувством дискомфорта. При этом у 11 из 33 пациентов данной группы (33,3 %) отмечается отсутствие плотного контакта между зубными рядами верхней и нижней челюсти в боковых отделах и одновременное выдвижение нижней челюсти вперед, смещение ее вниз, уменьшение овербайта.

В таком случае пациентам предлагалось завершение лечения протетическим способом в виде изготовления окклюзионных несъемных накладок из композита диоксида циркония, или прессованной керамики на окклюзионную поверхность ра-

зобщенных зубов в боковых отделах челюстей. Либо пациентам было предложено в дальнейшем пользоваться ортотиком в режиме: ночь, 2–3 ч днем.

Контрольный анализ МРТ ВНЧС пациентов данной группы, проведенный через шесть месяцев после начала комплексного лечения ДВНЧС, у 18 пациентов (54,5 %) определил устранение вентральной дислокации суставного диска, устранение сужения суставной щели в дистальном отделе, симметричное расположение головок нижней челюсти при анализе томограмм во фронтальной проекции.

При обследовании пациентов, аппаратное лечение которым проводилось с применением элайнеров, модифицированных пилотами, через 14 дней у 29 (87,9 %) отмечалось улучшение биомеханики нижней челюсти, устранение зигзагообразных движений нижней челюсти при открывании/закрывании рта, уменьшение или сглаженность щелчков в ВНЧС при открывании рта.

Через шесть месяцев после начала комплексного лечения ДВНЧС с применением элайнеров 29 обследованных (87,9 %) отмечают отсутствие болевых ощущений и дискомфорта при открывании рта, отсутствие щелканий и хруста, увеличение плавности открывания/закрывания рта. В зависимости от выраженности зубочелюстных аномалий и деформаций у пациентов, использующих в процессе лечения элайнеры, отмечаются разной выраженности процессы улучшения окклюзионных взаимоотношений зубных рядов верхней и нижней челюсти. У пациентов, которым по ортодонтическим показаниям выполнено более 30 пар элайнеров и лечение длилось более 1,5 лет, устранение основных проявлений ДВНЧС наступало ранее, нежели заканчивалась фаза ортодонтической коррекции.

Анализ МРТ ВНЧС пациентов с ДВНЧС, лечение которых предполагало применение

элайнеров, проведенный через шесть месяцев после начала лечения, позволил выявить улучшение морфофункциональных признаков ВНЧС в виде более выраженной центричности расположения головки нижней челюсти в суставной ямке, равномерности ширины суставной щели справа и слева, симметричности расположения головок нижней челюсти относительно черепа при анализе фронтальной проекции, отсутствия вентральной дислокации суставного диска – у 13 человек из 33 испытуемых (39,3 % случаев). В остальных случаях не получено достоверных МРТ-данных, характеризующих благоприятные изменение признаков строения и функции ВНЧС ($p = 0,412$). Однако анализ промежуточного или в некоторых случаях заключительного этапа ортодонтического лечения позволил отметить высокую эффективность элайнеров при устранении признаков зубочелюстных аномалий и деформаций. В свою очередь, учитывая выраженную роль аномалий и деформаций зубных рядов и связанных с ними окклюзионных нарушений в этиологии и патогенезе ДВНЧС, возможно предположить, что такая перестройка зубных рядов, направленная на устранение окклюзионных интерференций, может благоприятнейшим образом отразиться на морфофункциональном состоянии ВНЧС и может быть рассмотрена как профилактическое мероприятие по предупреждению усугубления патологических процессов в ВНЧС и жевательных мышцах.

Применение элайнеров при лечении пациентов с ДВНЧС в 84 % случаев позволяет добиться улучшения показателей формы и соотношения зубных рядов, уменьшение условий для образования статических и динамических окклюзионных интерференций. Эффект разобщения и центрирования зубных рядов посредством применения в элайнерах специальных пелотов позволил повысить эффективность лечения пациентов

с ДВНЧС до 98 % в период от 4 до 8 месяцев ($p = 0,003$).

Однако применение элайнеров – тонких ортодонтических капп – не позволяет эффективно контролировать коррекцию высоты нижней трети лица, эффект разобщения при применении данного вида аппаратного лечения достигается в меньшей степени, чем при применении ортотиков.

В группе сравнения (33 пациента с ДВНЧС) применение плацебо-окклюзионной каппы привело к уменьшению болевых ощущений спустя две недели после начала комплексного лечения ДВНЧС у 14 пациентов (42,4 %) ($p = 0,003$). Что доказывает эффективность комплексного лечения ДВНЧС в целом и подтверждает меньшую эффективность и значимость аппаратного лечения как самостоятельного в отрыве от остальных методов.

Подтверждением отсутствия положительной динамики морфофункциональных изменений были результаты МРТ ВНЧС, полученные спустя шесть месяцев после начала лечения. У пациентов данной группы при анализе МРТ ВНЧС были выявлены признаки вентральной дислокации суставного диска, неравномерная ширина суставной щели справа и слева, сдвиг нижней челюсти – асимметричное положение головок нижней челюсти относительно черепа, как и при первичном анализе, до начала лечения. Пациентам данной группы по завершении участия в исследовании было предложено продолжить лечение с применением аппаратного лечения по показаниям с использованием ортотика или элайнеров. Продолжили лечение и наблюдение по предложенной схеме 28 пациентов из 33 испытуемых данной группы. Пятеро пациентов, отметив уменьшение чувства дискомфорта и болевых ощущений в области ВНЧС при закрывании/открывании рта, приняли решение дальнейшее лечение не продолжать.

Данное наблюдение позволило сделать вывод, что комплексное лечение пациентов с ДВНЧС с применением окклюзионных капп с открытой жевательной поверхностью зубных рядов в качестве плацебо позволяет уменьшить субъективные проявления ДВНЧС, что подтверждает значительную роль психоэмоционального компонента в развитии данной патологии, а также определяет роль таких факторов, как высота нижней трети лица и выраженность окклюзионных интерференций, в патогенезе ДВНЧС на основе результатов анализа МРТ ВНЧС в динамике, на протяжении шести месяцев наблюдений.

Изучение результатов применения различных видов окклюзионных капп позволяет сделать вывод о необходимости разработки видов окклюзионных аппаратов, сочетающих в себе возможности декомпрессии элементов ВНЧС, центрирования положения нижней челюсти относительно верхней и ортодонтического устранения зубочелюстных аномалий и деформаций, являющихся причинами окклюзионных интерференций.

Выводы

1. Использование окклюзионных капп у пациентов при лечении ДВНЧС в кратчайшие сроки, в течение двух недель, приводит к уменьшению болей и дискомфорта, обусловленных декомпрессией, связанной с разобщением зубных рядов и элементов ВНЧС, а также с эффективностью медикаментозного обезболивающего и противовоспалительного лечения. Связанное с этим отсутствие сдавления биламинарной зоны обеспечивает профилактику дегенеративных изменений в структурах ВНЧС и деформации головки нижней челюсти и суставного диска, возникающих при хронической травме суставных поверхностей.

2. Анализ МРТ ВНЧС пациентов с ДВНЧС показал, что наиболее часто (в 88,8 % случаев)

у пациентов данной группы встречается вентральная дислокация диска.

3. Устранение вентральной дислокации суставного диска при комплексном лечении пациентов с ДВНЧС наиболее эффективно достигается при использовании окклюзионных капп (ортотиков), позволяющих получить декомпрессию в ВНЧС и восстановление высоты нижней трети лица.

4. Применение элайнеров с пилотами у пациентов с ДВНЧС позволяет с высокой эффективностью устранить признаки аномалий и деформаций зубных рядов, устранить окклюзионные интерференции, что, в свою очередь, позволяет создать условия для профилактики усугубления признаков ДВНЧС, подтверждаемые по данным МРТ ВНЧС в динамике.

5. Применение в качестве лечебных аппаратов у пациентов с ДВНЧС ортотиков и элайнеров имеет определенные показания и различную эффективность. Общим положительным эффектом применения указанных конструкций при лечении ДВНЧС является эффект разобщения зубных рядов и связанная с ним декомпрессия в ВНЧС, центрирование положения нижней челюсти относительно верхней. Однако завершение лечения с помощью ортотика требует протетического протокола лечения в 23 % случаев для обеспечения стабильного результата при устранении вентральной дислокации суставного диска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Галевская К.Ю. Современный взгляд на вопросы этиологии и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2015; 22 (4): 8–12. / *Galebskaya K.Yu.* Modern view on the etiology and treatment of temporomandibular joint dysfunction. *Scientific*

notes of Pavlov St. Petersburg State Medical University 2015; 22 (4): 8–12 (in Russian).

2. Лепилин А.В., Коннов В.В., Багарян Е.А., Арушанян А.Р. Клинические проявления патологии височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц у пациентов с нарушениями окклюзии зубов и зубных рядов. Саратовский научно-медицинский журнал 2010; 6, 2: 405–410. / Lepilin A.V., Konnov V.V., Bagaryan E.A., Arushanyan A.R. Clinical manifestations of pathology of temporomandibular joints and masticatory muscles in patients with impaired occlusion of teeth and dentition. *Saratov Scientific Medical Journal* 2010; 6, 2: 405–410 (in Russian).

3. Наумович С.А., Наумович С.С. Окклюзионные шины: виды и роль в комплексной терапии патологии височно-нижнечелюстного сустава. Современная стоматология 2014; 1 (58): 7–10. / Naumovich S.A., Naumovich S.S. Occlusive splints: types and role in the complex therapy of pathology of the temporomandibular joint. *Modern dentistry* 2014; 1 (58): 7–10 (in Russian).

4. Тихонов В.Э., Гуськов А.В., Олейников А.А., Митина Е.Н., Калиновский С.И., Чиженкова Н.В., Михеев Д.С. Сплит-терапия как отдельный подход в рамках комплексного лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с точки зрения физиологических понятий. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2021; 9, 3: 447–456. DOI: 10.23888/HMJ202193447-456 / Tikhonov V.E., Guskov A.V., Oleynikov A.A., Mitina E.N., Kalinovsky S.I., Chizhenkova N.V., Mikheev D.S. Splint therapy as a separate approach in the framework of complex treatment of dysfunction Temporomandibular joint from the point of view of physiological concepts. *Science of the young (Eruditio Juvenium)* 2021; 9, 3: 447–456 DOI: 10.23888/HMJ202193447-456 (in Russian).

5. Ян Ч., Шэнь П. Оценка окклюзионных шин при репозиции переднего вывиха диска височнонижнечелюстного сустава с репози-

цией: наблюдение от 3 до 36 месяцев. Альманах клинической медицины 2017; 45 (6): 478–485. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-6-478-485 / Yang Ch., Shen P. Evaluation of occlusal splints during reposition of anterior dislocation of the temporomandibular joint with reposition: observation from 3 to 36 months. *Almanac of Clinical Medicine* 2017; 45 (6): 478–485. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-6-478-485 (in Russian).

6. Postnikov M.A., Potapov V.P., Nestorov A.M. Comprehensive treatment of patients with temporomandibular joint dysfunction using occlusal digital splint. Proceedings of stomatology and maxillofacial surgery 2020; 17, 2: 10–16. EDN: YECVNB.

7. Xiao-Chuan F., Lin-Sha M., Li C., Diwarakar S., Xiaobui R.-F., Xiao-Feng H. Temporomandibular Joint Osseous Morphology of Class I and Class II Malocclusions in the Normal Skeletal Pattern: A Cone-Beam Computed Tomography Study. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (3): 541. DOI: 10.3390/diagnostics11030541.

8. Kamal A.T., Fida M., Sukbia R.H. Dental characteristics of patients suffering from temporomandibular disorders. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad* 2020; 32 (4): 492–496.

9. Ortiz-Culca F., Cisneros-Del Aguila M., Vasquez-Segura M., Gonzales-Vilchez R. Implementation of TMD pain screening questionnaire in Peruvian dental students. *Acta Odontol Latinoam* 2019; 32 (2): 65–70.

10. Васильев А.М., Иванова С.Б., Жигалова Д.Д. Особенности окклюзионных взаимоотношений молодых пациентов, их взаимосвязь с дисфункцией жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава. Тверской медицинский журнал 2023; 1: 66–72. EDN: AIOSZD. / Vasiliev A.M., Ivanova S.B., Zhigalova D.D. Features of occlusive relationships of young patients, their relationship with dysfunction of masticatory muscles and temporomandibular joint. *Tver Medical Journal* 2023; 1: 66–72 (in Russian).

11. Денисова Ю.Л., Рубникович С.П., Барадина И.Н., Грищенков А.С. Новые подходы в комплексном лечении зубочелюстных аномалий в сочетании с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Dentist Minsk* 2020; 20–31. DOI: 10.32993/stomatologist.2020.2(37).9 / *Denisova Y.L., Rubnikovich S.P., Baradina I.N., Grishchenkov A.S.* New approaches in the complex treatment of dental anomalies in combination with temporomandibular joint dysfunction. *Dentist Minsk* 2020; 20–31. DOI: 10.32993/stomatologist.2020.2(37).9 (in Russian).
12. Nithin, Junaid A., Nanditha S., Nandita S., Almas B., Ravikiran O. Morphological Assessment of TMJ Spaces, Mandibular Condyle, and Glenoid Fossa Using Cone Beam Computed Tomography (CBCT). A Retrospective Analysis. *Indian J Radiol Imaging* 2021; 31: 78–85. DOI: 10.1055/s-0041-1729488.
13. Xavier T., Jaume P., Juan B., Llorenz Q., Carlos N., Josep M.M., Vicente C. MRI imaging of Temporomandibular Joint Dysfunction: A Pictorial Review. *RadioGraphics* 2006; 26: 765–781. DOI: 10.1148/rg.263055091.
14. Арсенина О.И., Попова А.В., Гус Л.А. Значение окклюзионных нарушений при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Стоматология* 2014; 93, 6: 64–67. DOI: 10.17116/stomat201493664-67 / *Arsenina O.I., Popova A.V., Gus L.A.* The significance of occlusive disorders in temporomandibular joint dysfunction. *Dentistry* 2014; 93, 6: 64–67. DOI: 10.17116/stomat201493664-67 (in Russian).
15. Иорданишвили А.К., Сериков А.А., Солдатова Л.Н. Функциональная патология жевательно-речевого аппарата у молодых. *Кубанский научный медицинский вестник* 2016; 6 (161): 72–76. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-6 / *Iordanishvili A.K., Serikov A.A., Soldatova L.N.* Functional pathology of the chewing-speech apparatus in young people. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2016; 6 (161): 72–76. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-6 (in Russian).
16. Коннов В.В., Пичугина Е.Н., Потко Е.С., Арушанян А.Р., Пылаев Е.В. Мышечно-суставная дисфункция и ее связь с окклюзионными нарушениями. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 6-S: 131–138. / *Konnov V.V., Pichugina E.N., Potko E.S., Arushanyan A.R., Pylaev E.V.* Musculoskeletal dysfunction and its connection with occlusive disorders. *Modern problems of science and education* 2015; 6-S: 131–138.
17. Фадеев Р.А., Овсянников К.А. Этиология и патогенез заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц. *Вестник Новгородского государственного университета* 2020; 4 (120): 50–59. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).50-59 / *Fadeev R.A., Ovsyannikov K.A.* Etiology and pathogenesis of diseases of the temporomandibular joint and masticatory muscles. *Bulletin of the Novgorod State University* 2020; 4 (120): 50–59. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).50-59 (in Russian).
18. Чхиквадзе Т.В., Бекреев В.В. Окклюзионная терапия нарушений функций височно-нижнечелюстного сустава. *Медицинский журнал РУДН* 2018; 22 (4): 387–401. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-387-401 / *Chkhikvadze T.V., Bekreev V.V.* Occlusive therapy of disorders of the temporomandibular joint. *Medical journal RUDN* 2018; 22 (4): 387–401. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-387-401 (in Russian).
19. Bianchi J., Goncalves R.J., de Oliveira Ruellas A.C., Pastana Bianchi J.V., Ashman L.M., Yatabe M., Benavides E., Soki F.N., Soares Cevidanes L.H. Radiographic interpretation using high-resolution Cbct to diagnose degenerative temporomandibular joint disease. *PLoS ONE* 2021; 16 (8): e0255937. DOI: 10.1371/journal.pone.0255937.
20. Emsboff R., Jank S., Rudisch A., Bodner G. Are high-resolution ultrasonographic signs of disc displacement valid? *J. Oral Maxillofac. Surg* 2002; 60 (6): 623–628. DOI: 10.1053/joms.2002.33105.

21. Rudisch A., Emshoff R., Maurer H., Kovacs P., Bodner G. Pathologic-sonographic correlation in temporomandibular joint pathology. *Eur Radiol* 2006; 16 (8): 1750–6. DOI: 10.1007/s00330-006-0162-0.

22. Rui-yong Wang, Xu-chen Ma, Wan-lin Zhang, Deng-gao Liu. Investigation of temporomandibular joint space of healthy adults by using cone beam computed tomography. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 39 (5): 503–6.

23. Kalle von Th., Winkler P., Stuber T. Contrast-enhanced MRI of normal temporomandibular joints in children-is there enhancement or not? *Rheumatology* 2013; 52: 363–367. DOI: 10.1093/rheumatology/kes268.

24. Tomas X., Pomes J., Berenguer J., Quinto L., Nicolau C., Mercader J.M., Castro V. MRImaging of Temporomandibular Joint Dysfunction: A Pictorial Review. *RadioGraphics* 2006; 26: 765–781. DOI: 10.1148/rg.263055091.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 13.10.2023

Одобрена: 20.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ аппаратных методов лечения пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава / А.А. Долгалева, Д.Ю. Христофорандо, Я.Н. Гарус, В.Н. Ивенский, А.Н. Бражникова, О.Ю. Хорев, Е.А. Булычева, П.Н. Гелетин, З.В. Кереева, Ю.В. Чепурко, О.А. Успенская // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 120–131. DOI: 10.17816/pmj411120-131

Please cite this article in English as: Dolgalev A.A., Khristoforando D.Yu., Garus Ya.N., Ivensky V.N., Brazhnikova A.N., Khorev O.Yu., Bulychева E.A., Geletin P.N., Kerefova Z.V., Chepurko Yu.V., Uspenskaya O.A. Analysis of hardware methods of treatment of patients with temporomandibular joint dysfunction. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 120-131. DOI: 10.17816/pmj411120-131

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616-082.6

DOI: 10.17816/pmj411132-140

ОБ ОРГАНИЗАЦИИ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

М.В. Богданьянц^{1*}, Г.М. Минакова²

¹Астраханский государственный медицинский университет,

²Детская городская поликлиника № 3, г. Астрахань, Российская Федерация

THE ORGANIZATION OF EMERGENCY MEDICAL CARE FOR THE CHILDREN'S POPULATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC

M.V. Bogdanyants^{1*}, G.M. Minakova²

¹Astrakhan State Medical University,

²Children's City Polyclinic No. 3, Astrakhan, Russian Federation

Цель. Провести анализ работы отделения неотложной медицинской помощи (ОНМП) самой крупной детской поликлиники города в период 2020–2022 гг. и оценить организацию НМП прикрепленному детскому населению в пандемию COVID-19.

© Богданьянц М.В., Минакова Г.М., 2024

тел. +7 961 813 18 12

e-mail: bogdanmv1960@mail.ru

[Богданьянц М.В. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии, ORCID: 0000-0002-4130-4006; Минакова Г.М. – главный врач, ORCID: 0009-0009-5079-771X].

© Bogdanyants M.V., Minakova G.M., 2024

tel. +7 961 813 18 12

e-mail: bogdanmv1960@mail.ru

[Bogdanyants M.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases of Polyclinic and Emergency Pediatrics, ORCID: 0000-0002-4130-4006; Minakova G.M. – Chief Physician, ORCID: 0009-0009-5079-771X].

Материалы и методы. Математический и статистический анализ количественных и качественных показателей деятельности ОНМП на основе сплошной выборки первичной учетно-отчетной медицинской документации.

Результаты. Продемонстрировано значительное увеличение количества, выполненных ОНМП, выездов. В 2022 г. прирост составил 40,96 % и 28,12 % в сравнении с 2020 и 2021 гг. Отмечен рост общего числа вызовов, переадресованных из Центра медицины катастроф и скорой медицинской помощи (ЦМК и СМП) в ОНМП (в 1,2 раза по сравнению с 2020 г.). Установлено, что в 97,4–98,0 % случаев дети, которым была оказана НМП, это больные с заболеваниями органов дыхания. Их количество в 2022 г., по сравнению с данными 2021 г., стало больше в 1,3 раза, а по сравнению с 2020 г. – в 1,43 раза. В этой группе больных в 2021 г. в сравнении с 2020 г. выросло число детей с пневмонией на 63,5 %.

Выводы. Правильная организация работы ОНМП позволила обеспечить доступность, своевременность и оперативность оказания детям первичной медико-социальной и скорой медицинской помощи в неотложной форме при возросшей нагрузке в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова. Дети, неотложная медицинская помощь, пандемия, COVID-19.

Objective. To analyze the work of the emergency medical care department (EMCD) of the largest children's polyclinic of the city in 2020-2022 and to evaluate the organization of the EMC for the attached children during the Covid-19 pandemic.

Materials and methods. Mathematical and statistical analysis of quantitative and qualitative indicators of EMCD activity based on a continuous sample of primary accounting and reporting medical documentation.

Results. A significant increase in the number of EMCD visits was demonstrated. In 2022, the growth was 40,96 % and 28,12 % compared to 2020 and 2021. It was found out that in 97,4–98,0 % of all cases provided with EMC, were the children with respiratory diseases. Their number in 2022 increased 1,3 times compared to 2021, and 1,43 times compared to 2020. In this group of patients, the number of children with pneumonia increased by 63.5 % in 2021 compared to 2020.

Conclusions. The proper organization of the work of the EMCD made it possible to provide children with available, timely and rapid primary medical social and emergency medical care during an increased workload in the context of the COVID-19 pandemic.

Keywords. Children, emergency medical care, pandemic, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из существенных резервов оптимизации скорой медицинской помощи в России является совершенствование и повышение эффективности работы отделений неотложной помощи (ОНМП) взрослому и детскому населению в территориальных поликлиниках¹.

Создание сети ОНМП в учреждениях первичного звена здравоохранения, позволило оптимизировать работу Центра медицины катастроф (ЦМК) и скорой медицинской помощи (СМП): сократить число вызовов и уменьшить количество выездов СМП в часы работы поликлиник, уменьшить число умерших до приезда СМП, снизить суточную нагрузку на бригаду СМП, повысить уровень доступности и обеспеченности населения скорой медицинской помощью [1; 2].

Организация деятельности ОНМП в настоящее время предусматривает преемственность в работе с ЦМК и СМП и передачу

¹ Об утверждении Положения о порядке оказания первичной медико-социальной помощи детям: Приказ МЗ РФ №92н от 07.03.2017 г. М. 2017; 64, available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201804180005>

через единые диспетчерские службы потока вызовов неотложной помощи в медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь населению по территориальному принципу⁵.

По данным МЗ РФ, в 2022 г. число вызовов СМП снизилось на 2,9 млн. Доля выездов бригад скорой со временем прибытия до пациента менее 20 мин с момента вызова возросла с 83,27 % случаев в 2021 г. до 85,91 % в 2022 г. По итогам прошлого года зафиксировано улучшение времени приезда на место ДТП до 20 мин в 95,03 % вместо 94,38 % в 2021 г.⁶

Правильная организация работы ОНМП предупреждает развитие обострений хронических заболеваний и развитие острых состояний, при которых возникает необходимость оказания экстренной медицинской помощи (ЭМП) [3; 4]. Истинная потребность в оказании ЭМП в структуре всех вызовов не превышает 10,3–20,5 %. В остальных случаях – более 80 % необходимо оказание скорой медицинской помощи в неотложной форме⁷.

Отмечается, что наибольшее число вызовов НМП к детям наблюдается по поводу заболевания (до 67,52 %). В возрастной категории до года жизни характерно преобладание вызовов для активного наблюдения бо-

лее чем в 2 раза, чем вызовы по всем остальным поводам [5].

Потребность в НМП неуклонно возрастает в связи с ростом распространенности заболеваний в детском возрасте – ежегодно на 5 %. Известно также, что при своевременном оказании НМП прогноз для жизни детей улучшается [6–8]. Поэтому до настоящего времени актуальными остаются вопросы организации и совершенствования первичной медико-санитарной и скорой медицинской помощи в неотложной форме, в том числе и детскому населению. Одним из условий реорганизации и оптимизации СМП является эффективная организация работы ОНМП в медицинских организациях, оказывающих амбулаторную помощь, что способствует снижению числа выездов бригад СМП и повышению ее доступности за счет перераспределения вызовов [9; 10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сплошное исследование, применены методы математического, статистического, контент-анализа первичных учетных и отчетных медицинских документов отделения неотложной помощи детям ДПП № 3: формы № 112/у, карты вызовов СМП (форма № 120/у), сигнальные листы, журналы учета вызовов/выездов за 2020–2022 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в г. Астрахани организовано 16 пунктов неотложной помощи при 15 территориальных поликлиниках. Тесное взаимодействие с амбулаторно-поликлиническими учреждениями здравоохранения Астраханской области обеспечивается на основе организации диспетчеризации скорой неотложной помощи на базе единого колл-центра.

⁵ Об организации приема, передачи вызовов скорой и неотложной медицинской помощи на территории Астраханской области: распоряжение Министерства здравоохранения Астраханской области от 07.06.2019 № 607п., available at: https://old.min-zdravao.ru/sites/default/files/2019/2/rasporyazhenie_no_607p.pdf

⁶ Об итогах работы МЗ РФ в 2022 г. и задачах на 2023 год. М. 2023; 243, available at: <http://med-investclub.ru/wp-content/uploads/2023/04/Об-итогах-работы.pdf>

⁷ Салманов Ю.М. Совершенствование оказания скорой медицинской помощи городскому населению: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2021; 25, available at: <https://www.dissercat.com/content/sovershenstvovanie-organizatsii-skoroi-meditsinskoj-pomoshchi-gorodskomu-naseleniyu>

Созданная на базе оперативного отдела ГБУЗ АО «ЦМК и СМП» единая диспетчерская служба (ЕДС) ежедневно передает в поликлиники от 60 до 100 вызовов для обслуживания бригадами пунктов неотложной помощи.

Все поступающие в ЕДС вызовы делятся на две категории: экстренные и неотложные. Главными критериями при этом являются – наличие или отсутствие угрозы для жизни пациента, срочность оказания медицинской помощи.

Выбор детской городской поликлиники № 3 (ДГП № 3) как объекта исследования обусловлен тем, что она является самой крупной по численности обслуживаемого и прикрепленного населения: на ее долю приходится 14,88 % от общей численности детского населения области и около трети городского детского населения (–29,43 %) от числа детей, проживающих в г. Астрахани (112 659 человек от 0 до 18 лет). Из общего количества педиатрических вызовов, переданных ЦМК и СМП в территориальные поликлиники города, каждый 3–4-й случай обслуживается ОНМП этого медицинского учреждения. Таким образом, организация работы по оказанию НМП в этой поликлинике может существенно влиять на доступность и качество не только первичной медико-санитарной помощи в неотложной форме, но и скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи в целом по региону.

Неотложная медицинская помощь в ДГП № 3 оказывается на дому детям от 0 до

17 лет 11 месяцев 29 дней по территориальному принципу в соответствии с Положением об ОНМП и всеми регламентирующими нормативно-правовыми документами. Режим работы 12-часовой (с 10–00 до 22–00), ежедневно, без выходных.

Штатное расписание и оснащение ОНМП соответствуют действующим нормативам. В отделении работают четыре врача-педиатра, две медицинские сестры, имеющие соответствующую подготовку по НМП. Укомплектованность кадрами составляет 100 %.

ОНМП обеспечено специализированным санитарно-медицинским автомобилем категории «В», который полностью оборудован в соответствии со стандартом оснащения. Имеется план (схема) зоны деятельности с четким обозначением улиц, домов, медицинских учреждений, отделений полиции, а также необходимый инструктивно-методический материал.

ОНМП обеспечено городской и мобильной телефонной связью для взаимодействия со структурными подразделениями поликлиники и с диспетчерами ЦМК и СМП. Прием вызовов, требующих оказания НМП, осуществляет медицинский регистратор. После каждого выезда на дом происходит передача информации о каждом заболевшем ребенке врачу-педиатру участковому для дальнейшего его наблюдения и лечения.

Численность и характеристика обслуживаемого населения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обслуживаемого отделением неотложной медицинской помощи детского населения за 2020–2022 гг.

Наименование	Всего детей			Дети 0–14 лет 11 мес. 29 дней			Дети 15–17 лет 11 мес. 29 дней		
	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Всего человек	33 372	32 950	33 159	28 524	28 348	28 476	4848	4602	4683

Как видно из данных табл. 1, в 2022 г., по сравнению с 2020 г., отмечается небольшое снижение населения на 213 детей (0,64 %), большая часть (85,9 %) – дети до 14 лет 11 мес. 29 дней, составившие в 2022 г., 28 476 человек (2020 г. – 28 524 детей, 2021 г. – 28 348) и 4683 подростков (2020 г. – 4848, 2021 г. – 4602). Необходимо отметить, что часто болеющие дети в возрасте до 5 лет, составляют в структуре обслуживаемого населения 24,53 %, из них дети первого года жизни – 1497, или 4,51 %, от года до 5 лет – 20,02 %.

В исследуемом периоде специалистами ОНМП обслужено 37 923 вызова (рис. 1).

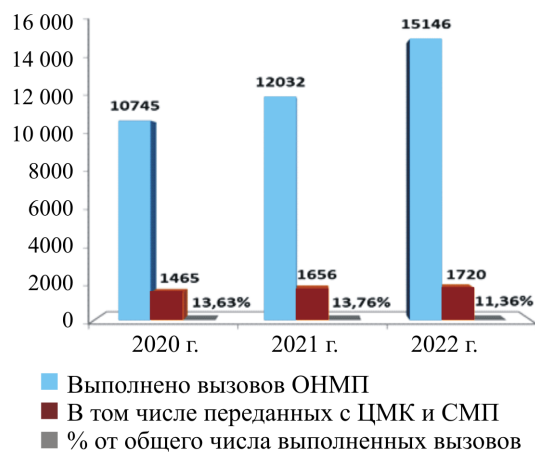


Рис. 1. Количество вызовов, обслуженных ОНМП ДПП № 3 за 2020–2022 гг.

Полученные результаты демонстрируют существенный рост количества выполненных выездов: в 2022 г. их больше в 1,26 раза, или на 28,12 % (3114 выездов), по сравнению с 2021 г., в 1,41 раза, или на 40,96 % (4401), по сравнению с 2020 г.

Представленные данные свидетельствуют, что число вызовов, переданных ЦМК и СМП, в 2022 г., по сравнению с 2021 г., также увеличилось в 1,03 раза и составило 1720, что на 64 случая больше, чем в 2021 г.; в 2021 г., по сравнению с 2020 г., увеличилось в 1,2 раза (13,03 %) и составило 1656, что на 191 слу-

чай больше, чем в 2020 г. Случаев, возвращенных обратно на СМП, и вызовов «на себя» в этот период, не было.

Основным показателем своевременности, доступности и оперативности оказания НМП является время обслуживания выезда. Проведенный анализ показал, что доля выездов, обслуженных в течение 2 ч с момента вызова, составила 100 %, из них в течение 40 мин и менее обслужены в 98 % от общего количества. Из этого следует, что даже в период пандемии при возросшей нагрузке на ОНМП неотложная помощь детям оказывалась своевременно и оперативно.

Проведен анализ возрастной структуры детей, которым была оказана НМП в 2020–2022 гг. (рис. 2).

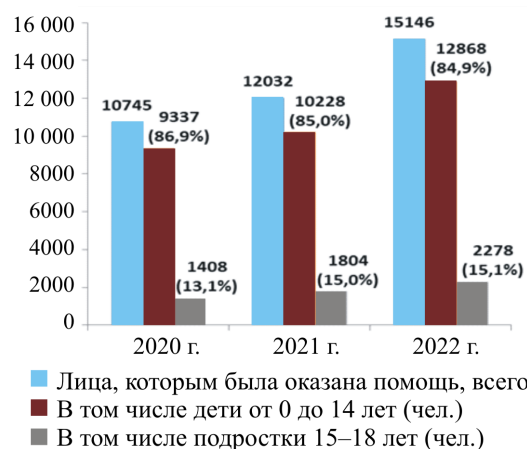


Рис. 2. Возрастная структура пациентов, получивших неотложную медицинскую помощь за 2020–2022 гг.

Анализ возрастной структуры детей, которым была оказана НМП, показал, что в 86,9 % случаев в 2020 г. и в 85 % в 2022 г. – это были дети в возрасте от 0 до 14 лет. На долю детей подросткового возраста приходится от 13,1 % в 2020 г. до 15,1 % в 2022 г. В 2021 г. увеличился удельный вес детей-подростков, что связано с большей заболеваемостью ковидом именно этой возрастной категории.

Таблица 2

**Структура обслуженных отделением неотложной помощи вызовов по нозологиям
за 2020–2022 гг.**

Класс болезней	Показатель					
	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезни нервной системы	60	0,6	63	0,5	64	0,4
Болезни органов дыхания, в том числе:	10 457	97,3	11 725	97,4	14 845	98,0
ОРВИ	10 361	96,4	11 568	96,1	14 790	97,6
пневмония	96	0,9	157	1,3	55	0,4
Болезни кожи	28	0,3	32	0,35	29	0,19
Болезни органов пищеварения	15	0,17	23	0,24	28	0,18
Болезни органов мочеполовой системы	–	–	6	0,04	2	0,01
Болезни ЛОР-органов	3	0,03	9	0,07	12	0,07
Инфекционные заболевания	182	1,6	174	1,4	166	1,15

Структура вызовов к детям по классам болезней приведена в табл. 2.

Таким образом, основная часть детей, которым была оказана НМП в эти годы, – это больные с заболеваниями органов дыхания – 98,0 % (в 2021 г. – 97,4 %, 2020 г. – 97,3 %). По сравнению с 2021 г. выездов к этим пациентам стало больше в 1,3 раза (на 3120), а с 2020 г. – в 1,4 раза (на 4388).

Следует отметить, что в 2021 г. отмечалось увеличение зарегистрированных случаев пневмоний в 1,6 раза. Прирост относительно 2020 г. составил 63,5 % (157 случаев – 1,3 % в 2021 г., 96 случаев – 0,9 % в 2020 г.) от общего количества выполненных вызовов. Это объясняется сложившейся эпидемиологической ситуацией: ростом заболеваемости ОРВИ и пандемией COVID-19.

В 2022 г. произошло снижение по сравнению с 2021 г. количества зарегистрированных случаев пневмоний в 2,8 раза, или 55 случаев (0,4 %), от общего количества выполненных вызовов, что объясняется снижением в этот период случаев заболеваний новой коронавирусной инфекцией среди детей.

На втором месте, так же, как и в предыдущие годы, среди причин вызова врача

ОНМП стоят инфекционные заболевания. В 2022 г. их количество уменьшилось в 1,04 раза по сравнению с 2021 г. и составило 166 случаев (1,15 % от общего числа обслуженных вызовов); в 2021 г. – 174 (1,4 %), в 2020 г. – 182 (1,6 %) от общего количества выездов.

Третье ранговое место заняли болезни нервной системы – 0,4 %, в сравнении с 2021 г. (0,5 %), отмечается снижение в 1,25 раза.

Таким образом в период 2020–2022 гг. наблюдается тенденция к снижению удельного веса инфекционных заболеваний и болезней нервной системы, а на все другие классы болезней в совокупности приходится не более 0,6 %.

Проведен анализ случаев, закончившихся госпитализацией пациентов в стационар, и отказов от госпитализации (рис. 3).

Полученные нами данные демонстрируют положительные тенденции к уменьшению отказов от госпитализации (1,7; 1,0; 0,6 % соответственно годам). В 2022 г. их число уменьшилось в 2,8 раза по сравнению с 2020 г., составив 94 случая против 182. Случаев несвоевременной госпитализации, приведшей к ухудшению состояния пациента, не было. В исследуемый период был зафиксирован

рован один случай расхождения диагноза при поступлении в стационар, не повлекший развития тяжелых осложнений и летального исхода больного.



Рис. 3. Число госпитализаций и отказов в госпитализации за 2020–2022 гг.

В связи с эпидемиологической ситуацией, сложившейся в последние три года, доля заболеваний, требующих оказания медицинской помощи в стационарных условиях возросла и составила в среднем 3,3 % от общего числа обслуженных. Наиболее частыми причинами госпитализаций были – бронхообструктивный синдром с дыхательной недостаточностью, ОРИ с тяжелым течением, острые кишечные инфекции.

На протяжении последних лет сформировалась тенденция увеличения доли вызовов бригад СМП к детям ввиду тяжелого протекания новой коронавирусной инфекции, респираторных вирусных инфекций со значительным повышением температуры тела и другими осложнениями. В период пандемии COVID-19 в 2020–2022 гг. значительно возросла нагрузка на учреждения, оказывающие первичную медико-санитарную и скорую, в том числе скорую специализированную медицинскую помощь. Эффективными способа-

ми оптимизации их работы явились создание единого диспетчерского центра, четкая дифференциация всех поступающих от населения обращений на экстренные и неотложные, переадресация вызовов, требующих оказания СМП в неотложной форме в учреждения первичного звена здравоохранения. В этой ситуации существенную роль в обеспечении населения первичной медико-санитарной и скорой медицинской помощью в неотложной форме сыграли ОНМП.

За последний год количество обращений за СМП в Астраханской области снизилось на 11,1 %, за три последних года этот показатель уменьшился на 16,6 %.

В 2022 г. показатель обеспеченности населения скорой медицинской помощью в зоне ответственности ЦМК и СМП составил 312,9 вызова на 1000 населения при нормативном показателе 290 на 1000 населения (в 2020 г. – 364,5; в 2021 г. – 347,6).

Таким образом, интенсивная и эффективная работа ОНМП поликлиник, позволяет привести работу медицинских организаций, осуществляющих СМП, к нормативам обеспеченности, установленным Федеральным ФОМС, повысить доступность скорой медицинской помощи для населения, в том числе и детского.

Выводы

Организация работы ОНМП в территориальных поликлиниках в тесной взаимосвязи со всеми подразделениями медицинской организации и преемственности с ЦМК и СМП направлена на максимальный охват лиц, нуждающихся в неотложной медицинской помощи. В период пандемии в условиях повышенной нагрузки ОНМП продемонстрировали свою эффективность, состоятельность и большую востребованность по обеспечению доступности, оперативности и своевременности оказания не

только первичной медико-санитарной, но и скорой медицинской помощи в неотложной форме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Искандаров И.Р., Гильманов А.А. Неотложная медицинская помощь (обзор литературы). Современные проблемы науки и образования 2015; 2 (1): 120. / *Iskandarov I.R., Gilmanov A.A. Emergency medical care (literature review) Modern problems of science and education* 2015; 2 (1): 120 (in Russian).
2. Барсукова И.М., Мирошниченко А.С., Кисельгоф О.Г. Скорая медицинская помощь детскому населению Российской Федерации. Скорая медицинская помощь 2014; 15 (1): 15–19. DOI: 10.24884/2072-6716-2014-15-1-15-19 / *Barsukova I.M., Miroshnichenko A.S., Kiselgof O.G. Emergency medical care to the children's population of the Russian Federation. Emergency medical care* 2014; 15 (1): 15–19. DOI: 10.24884/2072-6716-2014-15-1-15-19 (in Russian).
3. Барсукова И.М. Педиатрические аспекты оказания скорой медицинской помощи в РФ. Вестник Северо-Западного медицинского университета. 2017; 9 (3): 102–109. DOI: 10.17816/mechnicov201793102-109 / *Barsukova I.M. Pediatric aspects of emergency medical care in the Russian Federation. Bulletin of the North-West Medical University* 2017; 9 (3): 102–109. DOI: 10.17816/mechnicov201793102-109 (in Russian).
4. Пискунова С.Г., Шаршов Ф.Г., Прометной Д.В., Прометная Г.А., Еременко В.П. Анализ эффективности оптимизированной системы реанимационно-консультативного обеспечения оказания экстренной медицинской помощи детям на территории Ростовской области. Педиатр 2017; 8 (1): 74–81. DOI: 10.17816/PED.8174-81 / *Piskunova S.G., Sharshov F.G., Prometnoy D.V., Prometnaya G.A., Eremenko V.P. Analysis of the effectiveness of the optimized system of resuscitation and advisory support for the provision of emergency medical care to children in the Rostov region. Pediatrician* 2017; 8 (1): 74–81. DOI: 10.17816/PED.8174-81 (in Russian).
5. Чолоян С.Б., Павловская О.Г., Екимов А.К., Шеенкова М.В., Трикоменас Н.Н., Дмитриева И.В., Байгазина Е.Н. Современные подходы к анализу оказания неотложной медицинской помощи детям Менеджмент в здравоохранении. 2019; 9: 9–22. / *Choloyan S.B., Pavlovskaya O.G., Ekimov A.K., Sheenkova M.V., Trikomenas N.N., Dmitrieva I.V., Baigazina E.N. Modern Approaches to the Analysis of Emergency Medical Care for Children. Management in Health Care* 2019; 9: 9–22 (in Russian).
6. Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г. Организация оказания экстренной медицинской помощи на амбулаторном этапе. Педиатрическая фармакология 2021; 18 (4): 320–323. DOI: 10.15690/pf.v18i4.2300 / *Kozlova E.M., Novopoltseva E.G. Organization of emergency medical care at the outpatient stage. Pediatric Pharmacology* 2021; 18 (4): 320–323. DOI: 10.15690/pf.v18i4.2300 (in Russian).
7. Жданова Л.А., Рунова О.С., Постол И.И., Шишова А.В. Организация неотложной медицинской помощи в городской детской поликлинике. Вестник Ивановской медицинской академии 2015; 20 (2): 5–9. / *Zhdanova L.A., Runova O.S., Postol I.I., Shishova A.V. Organization of emergency medical care in the city children's clinic. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* 2015; 20 (2): 5–9 (in Russian).
8. Marie M. Lozon M.D., Stuart Bradin D.O. In Pediatric Clinics of North America, 2018. Pediatric Disaster Preparedness. *Emergency medical care in pediatrics*. 2018; 65 (6): 1205–1220. DOI: 10.1016 / j.pcl.2018.07.015
9. Каралайнов М.Г., Панфилов М.С., Черкасов С.Н. Пути оптимизации службы скорой медицинской помощи в условиях

района крупного города. Международный научно-исследовательский журнал. 2023; (8): 134. DOI: 10.23670/IRJ.2023.134.117 / Karalainov M.G., Panfilov M.S., Cherkasov S.N. Ways to optimize the ambulance service in the conditions of a large city district. *International Research Journal* 2023; (8): 134. DOI: 10.23670/IRJ.2023.134.117 (in Russian).

10. Багненко С.Ф., Мирошниченко А.Г., Алимов Р.Р., Шляфер С.И. Оценка состояния скорой медицинской помощи в разных условиях ее оказания в Российской Федерации. *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. 2021; (2): 124–130. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021021124 / Bagnenko S.F., Miroshnichenko A.G., Alimov R.R.,

Shlyaffer S.I. Assessment of the state of emergency medical care in different conditions of its provision in the Russian Federation. *Anesthesiology and resuscitation (Media Sphere)* 2021; (2): 124–130. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021021124 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 08.08.2023

Одобрена: 16.11.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Богданьянц, М.В. Об организации неотложной медицинской помощи детскому населению в период пандемии COVID-19 / М.В. Богданьянц, Г.М. Минакова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 132–140. DOI: 10.17816/pmj411132-140

Please cite this article in English as: Bogdanyants M.V., Minakova G.M. The organization of emergency medical care for the children's population during the COVID-19 pandemic. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 132-140. DOI: 10.17816/pmj411132-140

Научная статья

УДК 616-057.36: [615.371: 579.862.1

DOI: 10.17816/pmj411141-147

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СЕРОТИПОВОЙ СОСТАВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* В ВОИНСКИХ КОЛЛЕКТИВАХ

И.С. Мухачев¹*, А.С. Благонравова², И.В. Фельдблюм², М.Х. Алыева²

¹1026 центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, г. Екатеринбург,

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

INFLUENCE OF VACCINE PREVENTION ON THE SPREAD AND SEROTYPE COMPOSITION OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN MILITARY COLLECTIVES

I.S. Mukhachev¹*, A.S. Blagonravova², I.V. Feldblyum², M.Kh. Alyeva²

¹1026 Center of State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Yekaterinburg,

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

Цель. Изучение влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на распространенность и серотиповой состав *S. pneumoniae* у военнослужащих.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 369 военнослужащих воинской части Свердловской области. Определение частоты и серотипа *S. pneumoniae* проведено при поступлении и через 1,5 месяца пребывания в воинском коллективе с использованием метода мультиплексной ПЦР.

Результаты. Через 1,5 месяца пребывания военнослужащих в воинском коллективе установлена достоверная активизация циркуляции пневмококка ($\chi^2_{McNemar} = 24,038; p < 0,001$). Риск инфицирования невакцинированных военнослужащих *S. pneumoniae* был в 1,39 раза выше по сравнению с вакциниро-

© Мухачев И.С., Благонравова А.С., Фельдблюм И.В., Алыева М.Х., 2024

тел.: +7 912 260 61 31

e-mail: faust.78@mail.ru

[Мухачев И.С. (*контактное лицо) – начальник – главный государственный санитарный врач ЦВО, ORCID: 0000-0003-2669-7144; Благонравова А.С. – исполняющая обязанности ректора, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0002-1467-049X; Фельдблюм И.В. – заведующая кафедрой эпидемиологии, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0003-4398-5703; Алыева М.Х. – доцент кафедры эпидемиологии, кандидат медицинских наук, ORCID: 0000-0002-4467-4707].

© Mukhachev I.S., Blagonravova A.S., Feldblyum I.V., Alyeva M.Kh., 2024

tel. +7 912 260 61 31

e-mail: faust.78@mail.ru

[Mukhachev I.S. (*contact person) – Head of 1026 Center of State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Chief State Health Officer of Central Military District, ORCID: 0000-0003-2669-7144; Blagonravova A.S. – MD, PhD, Acting Rector, ORCID: 0000-0002-1467-049X; Feldblyum I.V. – MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0003-4398-5703; Alyeva M.Kh. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-4467-4707].

ванными ($RR = 1,39$; 95 % ДИ 1,209–1,596). В группе непривитых военнослужащих частота встречаемости вакцинных серотипов была в 2,6 раза выше, чем у привитых ($\chi^2 = 6,25$; $p = 0,01$).

Выводы. Установлено упреждающее влияние иммунизации против пневмококковой инфекции на распространенность и серотиповой пейзаж *S. pneumoniae*: выявлена низкая распространенность среди привитых вакцинных серотипов и преобладание нетипируемых.

Ключевые слова. Военнослужащие, носительство, *S. pneumoniae*, серотиповой пейзаж, привитые и непривитые.

Objective. To study the effect of pneumococcal infection vaccination on the spread and serotype composition of *S. pneumoniae* in military personnel.

Materials and methods. The study was conducted in a military unit of Sverdlovsk region, 369 military men took part in it. Determination of the frequency and serotype of *S. pneumoniae* was carried out on admission and 1.5 months after stay in the military collective using the multiplex PCR method.

Results. After 1.5 months of stay in the military collective, a significant activation of pneumococcal circulation was established ($\chi^2_{\text{McNemar}} = 24.038$; $p < 0.001$). The risk of *S. pneumoniae* infection in unvaccinated military personnel was 1.39 times higher than in the vaccinated ones ($RR = 1.39$; 95 % CI 1.209–1.596). In the group of unvaccinated military personnel, the frequency of occurrence of vaccine serotypes was 2.6 times higher than in vaccinated ones ($\chi^2 = 6.25$; $p = 0.01$).

Conclusions. The proactive influence of immunization against pneumococcal infection on the spread and serotype composition of *S. pneumoniae* has been determined: a low spread of vaccine serotypes and a predominance of non-typeable serotypes have been revealed among vaccinated individuals.

Keywords. Military personnel, carriage, *S. pneumoniae*, serotype landscape, vaccinated and unvaccinated.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания (БОД) длительное время остаются актуальной проблемой для медицинской службы Вооруженных Сил России, ежегодно занимая приоритетные позиции в структуре заболеваемости среди военнослужащих, проходящих военную службу как по призыву, так и по контракту [1–3].

Военнослужащие по призыву относятся к группе наиболее высокого риска развития заболеваний, что обусловлено изменением привычного образа жизни в связи с призывом на военную службу и необходимостью адаптации к новым условиям труда, проживания и питания [4; 5].

В 2022 г. уровень заболеваемости БОД среди военнослужащих по призыву, по сравнению с 2021 г., вырос на 36,8 % (в 2022 г. – 698 ‰, в 2021 г. – 510 ‰). В структуре БОД удельный вес острых респираторных инфекций составил 74 % (432 ‰), острых бронхитов – 7,4 % (51,2 ‰), острых тонзиллитов –

8 % (45,3 ‰), внебольничных пневмоний – 9,8 % (38,8 ‰), гриппа – 0,1 % (0,8 ‰) [6].

Основными причинами возникновения и распространения БОД являются: занос инфекции в воинские коллективы с молодым пополнением с различных территорий РФ; сезонный подъем заболеваемости в осенне-зимний и весенне-летний периоды, связанный, с «перемешиванием» военнослужащих во время приема молодого пополнения и рециркуляцией возбудителя среди обновленных воинских коллективов; комплектование учебных воинских частей в сжатые сроки значительным количеством личного состава [3; 7].

Вместе с тем, необходимо отметить, что прибывающие в войска новобранцы должны иметь иммунитет против актуальных для войск инфекций [8], что предусмотрено действующими нормативными документами. Лица, подлежащие призыву на военную службу, вакцинируются против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок, а также иммунизации против ветряной оспы, менингококковой и

пневмококковой инфекций в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям¹.

Пневмококковая инфекция (ПИ), как известно, представлена не только манифестными, но и аманифестными формами инфекции. В отечественной и зарубежной литературе широко обсуждаются вопросы влияния иммунизации военнослужащих на заболеваемость внебольничными пневмониями, доказана значимость иммунизации военнослужащих на снижение заболеваемости болезнями органов дыхания. Между тем исследования о влиянии вакцинации на распространенность носительства *S. pneumoniae* в воинских коллективах малочисленны, а результаты весьма противоречивы.

В свете вышеизложенного *цель исследования* – изучение влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на распространенность и серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* у военнослужащих.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2021 по 2023 г. в воинском коллективе Свердловской области. Было обследовано 369 человек в возрасте 18–21 года, включая 38,5 % (142) привитых 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23) и 61,5 % (227) лиц, не привитых перед призывом на военную службу.

Изучение носительства *S. pneumoniae* включало два этапа. Проводился забор биоматериала со слизистых оболочек полости носа и носоглотки у призывников по прибытию в воинскую часть и повторно через

1,5 месяца нахождения в воинском коллективе с целью обнаружения *S. pneumoniae* и детекцией их серотипа².

Серотипирование проводили методом мультиплексной ПЦР, используя 21 ведущий серотип/серогруппу *S. pneumoniae*, включая 18 серотипов, входящих в состав вакцины ППВ23.

Статистическая обработка результатов проведена путем сравнения данных для связанных выборок по непараметрическому критерию Мак-Немара, для несвязанных выборок – по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. По результатам когортного исследования определяли показатель относительного риска (*RR*) по общепринятой методике [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010, Past 4.14, онлайн-калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators.html>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По прибытию в воинскую часть носительство пневмококка выявлено у 12,5 % (46) обследованных призывников. Спустя 1,5 месяца нахождения призывника в воинском коллективе обнаружена активизация циркуляции пневмококка, в результате чего число носителей среди обследованных военнослужащих увеличилось в 2 раза и составило 26,0 % (96) ($\chi^2_{\text{McNemar}} = 24,038$; $p < 0,001$). При этом у 20,8 % обследованных (77) *S. pneumoniae* был выделен впервые.

Сравнительная оценка скрытой составляющей эпидемического процесса пневмококковой инфекции в динамике среди привитых и непривитых военнослужащих выявила существенные различия. Среди невакцинированных

¹ Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 г. №1122н. 2021; 15.

² Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора 2014; 39.

военнослужащих через 1,5 месяца число носителей *S. pneumoniae* увеличилось в 3 раза (с 17 до 52; $\chi^2_{\text{McNemar}} = 26,064$; $p < 0,0001$), и составило 36,6 % (рис. 1). У привитых военнослужащих число носителей увеличилось только в 1,5 раза (с 29 до 44; $\chi^2_{\text{McNemar}} = 3,947$; $p = 0,047$), составив 19,4 %, что свидетельствует об упреждающем влиянии иммунизации на риски инфицирования военнослужащих *S. pneumoniae*.

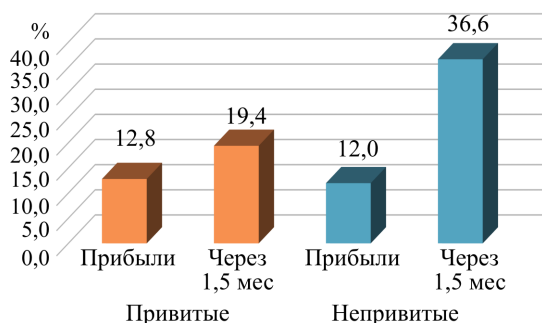


Рис. 1. Частота носительства *S. pneumoniae* у привитых и непривитых военнослужащих, %

Риск инфицирования *S. pneumoniae* в группе лиц, не вакцинированных против ПИ, был в 1,39 раза выше, по сравнению с вакцинированными лицами ($RR = 1,39$; 95 % ДИ 1,209–1,596).

По прибытию в воинскую часть серотиповой пейзаж пневмококков был представлен четырьмя вакцинными изолятами 1, 3, 4,

18A/B/C/F (1,9 %) и нетипируемыми серотипами (10,6 %).

Через 1,5 месяца пребывания в воинском коллективе серотиповой состав выделенных пневмококков значительно изменился: ведущая роль принадлежала нетипируемым серотипам (20,1 %), доля вакцинных изолятов пневмококка достоверно увеличилась до 5,4 % ($\chi^2_{\text{McNemar}} = 6,76$; $p = 0,01$), с преобладанием 3 и 12F/A/B/44/46 серотипов, последний при первичном обследовании обнаружен не был. Длительное пребывание военнослужащих в закрытом воинском коллективе обусловило появление новых серотипов: трех 9AV, 9LN, 6A/B/C/D, входящих в состав ППВ23, и невакцинный серотип – 16F. У четырех обследуемых военнослужащих (1,08 %) через 1,5 месяца имело место микст-носительство – сочетание двух серотипов (рис. 2).

При оценке серотипового пейзажа *S. pneumoniae* у привитых и непривитых военнослужащих установлено, что по прибытию в воинский коллектив частота встречаемости нетипируемых серотипов была одинакова в обеих группах и составила 10,6 %, вакцинные серотипы были представлены в количестве трех (1, 3, 4 – 2,2 %) у привитых и один (18A/B/C/F – 1,4 %) у непривитых военнослужащих (таблица).

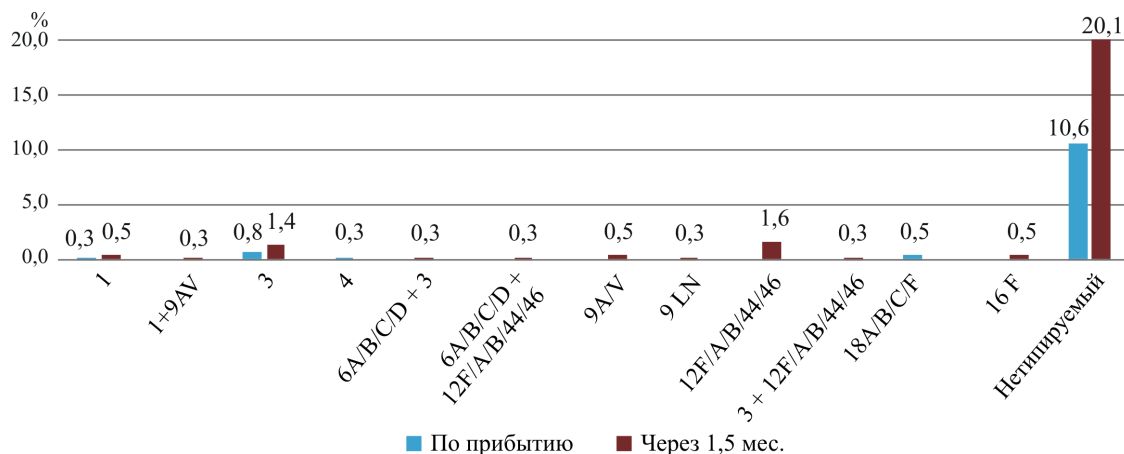


Рис. 2. Серотиповой состав выделенных *S. pneumoniae*, %

Структура серотипов *S. pneumoniae* у привитых и непривитых военнослужащих

Серотип (серогруппа)	Привитые, $n = 227$				Непривитые, $n = 142$			
	прибыли		через 1,5 мес.		прибыли		через 1,5 мес.	
	число штаммов	на 100 обследо- ванных [95 % ДИ]	число штаммов	на 100 обследо- ванных [95 % ДИ]	число штаммов	на 100 обследо- ванных [95 % ДИ]	число штаммов	на 100 обследо- ванных [95 % ДИ]
6A/B/C/D							2	1,4 [0,4–5,0]
9A/V			1	0,4 [0,1–2,5]			2	1,4 [0,4–5,0]
9LN							1	0,7 [0,1–3,9]
3	3	1,3 [0,5–3,8]	3	1,3 [0,5–3,8]			4	2,8 [1,1–7,0]
12F/A/B/44/46			3	1,3 [0,5–3,8]			5	3,5 [1,5–8,0]
18A/B/C/F					2	1,4 [0,4–5,0]		
1	1	0,4 [0,1–2,5]	2	0,9 [0,2–3,2]			1	0,7 [0,1–3,9]
4	1	0,4 [0,1–2,5]						
16F			1	0,4 [0,1–2,5]			1	0,7 [0,1–3,9]
Нетипируемый	24	10,6 [7,2–15,2]	36	15,9 [11,7–21,2]	15	10,6 [6,5–16,7]	38	26,8 [20,2–34,6]

Спустя 1,5 месяца, как в группе привитых, так и в группе непривитых, определялись преимущественно нетипируемые изоляты: у непривитых – 27,5 %, у привитых – 16,3 %.

В группе непривитых вакцинные серотипы были распространены в большем разнообразии и количестве (6A/B/C/D, 9A/V, 9LN, 3, 12F/A/B/44/46, 1), что достоверно в 2,6 раза превышало количество вакцинных серотипов у привитых (9A/V, 3, 12F/A/B/44/46, 1) ($\chi^2 = 6,25; p = 0,01$).

Среди вакцинированных против пневмококковой инфекции выявлено низкое распространение вакцинных серотипов и высокая частота нетипируемых, в том числе и невакцинных) серотипов, что согласуется с данными аналогичных работ других авторов, согласно которым на фоне массовой иммунизации военнослужащих происходит вытеснение вакцинных штаммов *S. pneumoniae* серотипами, не входящими в состав применяемых вакцин.

Таким образом, условия пребывания военнослужащих в воинских частях, характеризующиеся мультитерриториальностью прибывающих призывников, скученностью и фактором «перемешивания» коллектива, существенно активизируют механизм развития эпидемического процесса ПИ в воинских

коллективах, обуславливая не только увеличение частоты носительства *S. pneumoniae*, но и разнообразие его серотипового пейзажа, повышая риски инфицирования военнослужащих. Несмотря на продолжающуюся циркуляцию серотипов пневмококка в коллективе военнослужащих, доказано упреждающее воздействие вакцинопрофилактики на процесс инфицирования.

В целях сокращения интенсивности циркуляции пневмококка и уменьшения рисков инфицирования военнослужащих в воинских частях органам здравоохранения субъектов РФ необходимо увеличить охват вакцинацией от ПИ лиц, подлежащих призыву на военную службу.

Выводы

1. Иммунизация военнослужащих против пневмококковой инфекции снижает частоту и разнообразие серотипового пейзажа циркулирующих *S. pneumoniae*. Среди привитых лиц установлено преобладание нетипируемых штаммов, вакцинные серотипы встречались значительно реже, чем у непривитых.

2. Установлено упреждающее воздействие вакцинопрофилактики на распространенность *S. pneumoniae* среди военнослужащих.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Куликов П.В., Жоголев С.Д., Жоголев К.Д., Аминев Р.М. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничных пневмоний на современном этапе. Известия Российской Военно-медицинской академии 2018; 37 (3): 14–23. / *Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Zhogolev K.D., Aminev R.M. Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia at the present stage. Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2018; 37 (3): 14–23 (in Russian).
2. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. Методические указания. М.: МО РФ ГВМУ 2015; 58. / *Diagnosis, treatment and vaccine prevention of community-acquired pneumonia in military personnel. Methodical instructions. Moscow: Ministry of Defense of the Russian Federation GVMU* 2015; 58 (in Russian).
3. Зайцев А.А. Эпидемиология заболеваний органов дыхания у военнослужащих и направления совершенствования пульмонологической помощи. Военно-медицинский журнал 2018; 339 (11): 4–9. / *Zaitsev A.A. Epidemiology of respiratory diseases in military personnel and directions for improving pulmonary care. Military Medical Journal* 2018; 339 (11): 4–9 (in Russian).
4. Лучанинов Э.В., Туркутюков В.Б., Колосов В.П. Эпидемиологические особенности заболеваемости внебольничной пневмонией у военнослужащих. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2007; (25): 87–88. / *Luchaninov E.V., Turkutyukov V.B., Kolosov V.P. Epidemiological features of the incidence of community-acquired pneumonia in military personnel. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2007; (25): 87–88 (in Russian).
5. Heo J.Y., Lee J.E., Kim H.K., Choe K.W. Acute lower respiratory tract infections in soldiers, South Korea, April 2011 – March 2012. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20 (5): 875–877. DOI: 10.3201/eid2005.131692.
6. Обзор Главного государственного санитарного врача Министерства обороны Российской Федерации о заболеваемости военнослужащих и деятельности центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства обороны Российской Федерации за 2022 год. М.: МО РФ ГВМУ 2023; 14–15. / *Review of the Chief State Sanitary Doctor of the Ministry of Defense of the Russian Federation on the incidence of sickness in military personnel and the activities of the centers of state sanitary and epidemiological surveillance of the Ministry of Defense of the Russian Federation for 2019. Moscow: Ministry of Defense of the Russian Federation GVMU* 2023; 14–15 (in Russian).
7. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. РМЖ. Медицинское обозрение 2018; 1 (II): 99–103. / *Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. RMJ. Medical Review* 2018; 1 (II): 99–103 (in Russian).
8. Gentile G., Fréchal G., Dia A. et al. Incidence of acute respiratory tract infections (2006–2015) and influenza (2006–2013) among French armed forces. *Med Mal Infect.* 2020; 50 (8): 689–695. DOI: 10.1016/j.med-mal.2019.10.015.
9. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учебное пособие. Под ред. В.И. Покровский, Н.И. Брико. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 192–194. / *General epidemiology with the basics of evidence-based medicine: a guide to practical training:*

a textbook. Edited by V.I. Pokrovsky, N.I. Briko. 2nd ed., rev. and additional. Moscow: GEOTAR-Media 2018; 192–194 (in Russian).

Финансирование. В публикации статьи спонсорская помощь оказана ООО «МФК «БИОРИТМ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 17.11.2023

Одобрена: 08.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние вакцинопрофилактики на распространенность и серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae* в воинских коллективах / И.С. Мухачев, А.С. Благодравова, И.В. Фельдблум, М.Х. Алыева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 141–147. DOI: 10.17816/pmj411141-147

Please cite this article in English as: Mukhachev I.S., Blagoravova A.S., Feldblyum I.V., Alyeva M.Kh. Influence of vaccine prevention on the spread and serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* in military collectives. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 141-147. DOI: 10.17816/pmj411141-147

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.62-089.166.1-06-001-08-035-055.2

DOI: 10.17816/pmj411148-153

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМОЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

О.Б. Калинкина^{1*}, Ю.В. Тезиков¹, И.С. Липатов¹, М.О. Майорова¹, Г.М. Сресели²

¹Самарский государственный медицинский университет,

²Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Российская Федерация

ANALYSIS OF A CLINICAL CASE OF MANAGING A PATIENT WITH INTRAOPERATIVE BLADDER INJURY

O.B. Kalinkina^{1*}, Yu.V. Tezikov¹, I.S. Lipatov¹, M.O. Mayorova¹, G.M. Sreseli²

¹Samara State Medical University,

²V.D. Seredavin Samara Regional clinical Hospital, Russian Federation

Осуществлен анализ клинического случая ведения пациентки с интраоперационной травмой мочевого пузыря. Изучены результаты обследования и лечения больной С., 39 лет. Причинами ятрогенной травмы мочевого пузыря в данном клиническом случае послужили следующие: наличие двух операций на мочевом пузыре в детстве, выраженный спаечный процесс малого таза, невозможность предусмотреть атипичную локализацию мочевого пузыря, спаянного с передней брюшной стенкой. Выражен-

© Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Майорова М.О., Сресели Г.М., 2024

тел. +7 927 608 08 72

e-mail: maiorof@mail.ru

[Калинкина О.Б. (*contact person) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, доцент, ORCID: 0000-0002-1828-3008; Тезиков Ю.В. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0002-8946-501X; Липатов И.С. – профессор кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0001-7277-7431; Майорова М.О. – студентка VI курса Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-1844-1838; Сресели Г.М. – акушер-гинеколог перинатального центра, заведующий отделением гинекологии].

Kalinkina O.B., Tezikov Yu. V., Lipatov I.S., Mayorova M.O., Sreseli G.M., 2024

tel. +7 927 608 08 72

e-mail: maiorof@mail.ru

[Kalinkina O.B. (*contact person) – MD, PhD, associate professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCIDID 0000-0002-1828-3008; Tezikov Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCIDID 0000-0002-8946-501X; Lipatov I.S. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCIDID 0000-0001-7277-7431; Mayorova M.O. – 6th year student, ORCIDID 0000-0002-1844-1838; Sreseli G.M. – Head of the Department of Gynecology, Obstetrician Gynecologist].

ный спасечный процесс, кроме перенесенных в анамнезе оперативных вмешательств, мог быть обусловлен также и эндометриозом, не диагностированным и не пролеченным у данной больной.

Своевременное направление пациентки на консультацию к гинекологу с проведением УЗИ органов малого таза позволило бы выявить у нее наличие эндометриоза, провести его своевременное лечение и избежать формирования эндометриоидной кисты больших размеров, потребовавшей проведения оперативного лечения. В данном клиническом случае обращает на себя внимание отсутствие междисциплинарного подхода к ведению данной пациентки, дефекты диспансерного наблюдения. Несмотря на возникшее осложнение, проведение этапов операции совместно с урологом, адекватно назначенная в послеоперационном периоде терапия по поводу профилактики рецидива эндометриоза, реабилитация в условиях отделения урологии позволили добиться удовлетворительного течения послеоперационного периода, восстановления функции мочевого пузыря и купирования клинических проявлений эндометриоза.

Ключевые слова. Эндометриоз, ятрогенная травма мочевого пузыря.

To analyze a clinical case of successful treatment of a patient with intraoperative bladder injury.

The results of examination and treatment of patient S., 39 years old, were studied. The reasons for iatrogenic bladder injury in this clinical case were two surgeries on the bladder in childhood, a pronounced adhesive process of the small pelvis, and the inability to foresee the atypical localization of the bladder welded to the anterior abdominal wall. A pronounced adhesive process might also be caused by endometriosis, which had not been diagnosed and treated in this patient.

Timely referral of the patient to a gynecologist for a check-up with ultrasound examination of the pelvic organs would have allowed to reveal endometriosis, timely treat it and avoid the formation of a large endometrioid cyst, which required surgical treatment. In this clinical case attention is drawn to the lack of an interdisciplinary approach to the management of this patient, defects in dispensary supervision. Despite the complication occurred, performing the stages of operation together with an urologist, adequately prescribed postoperative therapy for the prevention of recurrence of endometriosis, rehabilitation in the urology department made a favorable course of the postoperative period possible, bladder function was restored and clinical manifestations of endometriosis were controlled.

Keywords. Endometriosis, iatrogenic bladder injury.

ВВЕДЕНИЕ

Любой случай ятрогенной травмы всегда подвергается анализу как самим врачом, в работе которого возникло данное осложнение, так и его коллегами с целью предупреждения в дальнейшем подобных травм, учитывая все возможные причины, которые могли к нему привести. Ятрогенная травма мочевого пузыря является одной из частых причин интраоперационных травм, при этом данное осложнение существенно изменяет тактику ведения пациента и требует специальной послеоперационной реабилитации. Поэтому важно обращать внимание на все особенности анамнеза пациента, выявляя заранее причины, которые могут по-

влиять отклонения от типичного выполнения операции. Одной из таких причин может стать наличие у пациентки спасечной болезни малого таза, обусловленной как наличием перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза, так и эндометриоза. Эндометриоз традиционно считают персистирующим, часто рецидивирующим заболеванием, которое требует длительного лечения. Ведение пациенток с этой патологией может быть очень сложным в связи с различными вариантами клинических форм, а также степенью их выраженности, что затрудняет своевременную диагностику. Возможно проявление клиники эндометриоидной болезни в виде формирования кист яичников, которые могут достигать больших

размеров [1; 2]. При этом нужно обращать внимание на типичные клинические проявления этой патологии, такие как аномальные маточные кровотечения и дисменорею. Недиагностированный и нелеченный эндометриоз может вызывать нарушение микроциркуляции малого таза, развитие и прогрессирование спаечного процесса, создавая трудности при проведении оперативного вмешательства [1; 2]. Важен междисциплинарный подход к ведению пациенток, знание клинической симптоматики патологии, своевременное ее выявление и назначение эффективной терапии. У пациенток с эндометриозными кистами яичников после их хирургического удаления и исключением малигнизации на послеоперационном этапе ведения целесообразно назначение гормональной терапии с целью обеспечения профилактики рецидива заболевания. К препаратам первой линии терапии эндометриоза относятся прогестагены, имеющие важные преимущества в лечении заболевания как за счет их способности снижать эстрогены до средних физиологических величин, так и за счет непосредственного влияния на сами эндометриозные очаги, вызывая их атрофию [1–4]. Прогестаген диеногест в соответствии со своей химической структурой и фармакологическими свойствами может использоваться в дозировке 2 мг в сутки, в непрерывном режиме в течение длительного времени, купируя клинические проявления эндометриоза а также минимизируя риск оперативных вмешательств [3; 5–7]. При отсутствии же своевременной диагностики и лечения эндометриоза, особенно у пациенток с наличием операций в анамнезе, затрагивающих органы малого таза, риск негативных последствий данного заболевания увеличивается. При этом выполнение хирургического вмешательства у таких пациенток может быть сопряжено с высоким риском как интра- так и послеоперационных осложнений.

Цель исследования – анализ клинического случая ведения пациентки с интраоперационной травмой мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены результаты лечения больной С., 39 лет, находившейся на стационарном лечении в перинатальном центре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения СОКБ им. В.Д. Середавина, поступившей для проведения планового оперативного лечения в отделение гинекологии. При поступлении – жалобы на тянущие боли внизу живота, усиливающиеся в перименструальный период, обильные, длительные менструации. В анамнезе – аномальные маточные кровотечения, дисменорея (менархе с 14 лет). Регулярного наблюдения у гинеколога не проводилось. Последнее посещение гинеколога с проведением УЗИ органов малого таза было год назад. Диагноз: хронический сальпингоофорит. Спаечная болезнь органов малого таза. Назначена антибиотикотерапия, рекомендовано наблюдение у уролога. Беременностей не было, пациентка не замужем, использовала механическую контрацепцию. Образование в малом тазу было обнаружено при проведении УЗИ органов брюшной полости, назначенного урологом, к которому пациентка обратилась по поводу тянущих болей внизу живота. До этого пациентка периодически обращалась к урологу с аналогичными жалобами, ей был выставлен диагноз: хронический пиелонефрит единственной почки. Мочекаменная болезнь. Спаечный процесс малого таза. Назначались курсы антибиотикотерапии, уросептики с достижением незначительного уменьшения интенсивности боли. Пациентка в течение года до настоящего случая не обращалась за медицинской помощью, регулярного наблюдения у уролога тоже не было. Пациентка

самостоятельно принимала обезболивающие препараты, уросептики. Со слов больной, в детстве ей были проведены операции по поводу пороков мочевого пузыря, сопровождавшиеся травматическим повреждением мочевого пузыря, потребовавшего оперативного лечения, послеоперационный период сопровождался септическим состоянием, в последующем сформировался свищ мочевого пузыря, потребовавший выполнения повторного хирургического вмешательства. Медицинские заключения о данных оперативных вмешательствах были утеряны. В дальнейшем по поводу нарушения функции почки была выполнена нефрэктомия слева (за пять лет до настоящего поступления в стационар). Выписки из истории болезни больная также не представила. На оперативное лечение С. поступила амбулаторно полностью обследованной, противопоказаний к оперативному лечению не выявлено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Направительный диагноз: образование правого яичника больших размеров (эндометриоидная киста?). Состояние после нефрэктомии слева. Хронический пиелонефрит единственной почки в стадии ремиссии. ХПН0. Мочекаменная болезнь. Спаечный процесс малого таза. Состояние после двух операций на мочевом пузыре в детстве. Предполагаемый объем оперативного вмешательства: лапаротомия, разъединение спаек, цистотубооовариоэктомия справа с проведением экспресс-биопсии удаленного макропрепарата интраоперационно с возможным расширением объема оперативного вмешательства. Во время выполнения нижнесрединной лапаротомии произошло ятрогенное ранение мочевого пузыря, интимно связанного спайками с брюшиной малого таза, апоневрозом, подкожной жировой клетчат-

кой на протяжении 1,5 см и правым яичником. Правый яичник представлен эндометриоидной кистой диаметром 15 см, маточная труба справа с признаками хронического воспаления, эндометриоз матки. Придатки справа удалены. Заключение экспресс-биопсии: эндометриоидная киста яичника. В операционную вызван уролог. Им уточнена локализация места ятрогенного повреждения мочевого пузыря – ранение произошло в области передней его стенки, выявлен выраженный спаечный процесс малого таза. Передняя стенка мочевого пузыря подпаяна к передней брюшной стенке. Урологом выполнена операция – ушивание ятрогенной раны мочевого пузыря. Произведена эпицистостомия. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Пациентка получала антибактериальную, противовоспалительную, инфузионную терапию, выполнялись рекомендации уролога по ведению послеоперационного периода. Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови при выписке – без патологии. Результат гистологического исследования препарата: эндометриоидная киста правого яичника, хронический правосторонний сальпингит. Через 15 дней после операции пациентка выписана из отделения гинекологии и переведена в отделение урологии СОКБ им. В.Д. Середавина для дальнейшего лечения, через месяц произведено закрытие эпицистостомы. Пациентке были даны рекомендации по лечению эндометриоза и спаечной болезни малого таза (гирудотерапия, бовгиалуронидаза азоксимер 3000 МЕ, 10 ректальных свечей с интервалом в два дня). Рекомендован прием диеногеста в дозировке 2 мг в непрерывном режиме в течение шести месяцев с последующей консультацией и решением вопроса о дальнейшей тактике ведения. При контрольном осмотре и обследовании пациентки, проведенном через шесть месяцев, включающего УЗИ ор-

ганов малого таза, получено заключение: яичник слева – без патологии, единичные гипоехогенные включения в миометрии (очаги эндометриоза). При проведении биохимического анализа крови, общего анализа мочи и мочи по Нечипоренко, исследовании функции мочевого пузыря патологии выявлено не было. Рекомендовано продолжить прием диеногеста в прежней дозировке с последующим динамическим обследованием через шесть месяцев и последующим диспансерным наблюдением гинеколога и уролога. Клинически у пациентки отмечалось выраженное улучшение состояния, отсутствовали кровотечения и болевой синдром. Последствия ятрогенной травмы мочевого пузыря также были полностью устранены. Функция мочевого пузыря не нарушена.

Выводы

Причинами ятрогенной травмы мочевого пузыря в данном клиническом случае послужили следующие: наличие двух операций на мочевом пузыре в детстве впоследствии нефрэктомии, выраженный спасенный процесс малого таза, обусловленный как наличием принесенных операций на органах малого таза, так и не диагностированным своевременно и нелеченным эндометриозом. При анализе данного клинического случая необходимо отметить, что своевременное направление пациентки на консультацию к гинекологу с проведением УЗИ органов малого таза позволило бы выявить у нее наличие эндометриоза, который можно было заподозрить, учитывая типичные клинические проявления. Это дало бы возможность осуществить своевременное лечение и избежать формирования эндометриоидной кисты больших размеров, потребовавшей проведения оперативного лечения. Наблюдение пациентки с патологией мочевого

выводной системы у профильных специалистов не было регулярным, не включало рекомендаций по необходимости консультации гинеколога и проведения уточняющей диагностики. В данном клиническом случае обращает на себя внимание отсутствие междисциплинарного подхода к ведению данной пациентки, дефекты диспансерного наблюдения. Несмотря на возникшее осложнение, проведение этапов операции совместно с урологом, адекватно назначенная в послеоперационном периоде терапия по поводу профилактики рецидива эндометриоза, реабилитация в условиях отделения урологии позволили добиться удовлетворительного течения послеоперационного периода, восстановления функции мочевого пузыря и купирования клинических проявлений эндометриоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S.; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010; 32 (7): S1–S32.*
2. Practice bulletin no.114: management of endometriosis. *Obstet. Gynecol. 2010; 116 (1): 223–236.*
3. *Сонова М.М., Ласкевич А.В., Шамугия Н.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014; 23 (2): 2–6. / Sonova M.M., Laskevich A.V., Shamugiya N.M. Evolution of hormone therapy of endometriosis. Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology 2014; 23 (2): 2–6 (in Russian).*
4. *Bulun S.E. Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (3): 268–279.*
5. *Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H., Takeuchi T., Mita S., Imada K., Kato S., Mizuguchi K. Dienogest is a selective progesterone receptor*

agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73 (2): 222–231.

6. Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Aso T., Fukunaga M., Hagino H., Terakawa N. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertility and sterility*. 2009; 91 (3): 675–681.

7. Орлова С.А., Балан В.Е., Левкович Е.А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза. *Медицинский совет*. 2015; (XX): 28–33. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-XX-28-33 / Orlova S.A., Balan V.E., Levkovich E.A. Current trends in medicinal treatment of endometriosis. *Meditsinskiy sovet*. 2015;

(XX): 28–33. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-XX-28-33 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Калинкина О.Б., Майорова М.О. – обзор литературы, написание текста.

Тезиков Ю.В. – концепция исследования.

Липатов И.С. – сбор и обработка материалов.

Сресели Г.М. – дизайн исследования.

Поступила: 23.10.2023

Одобрена: 20.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ клинического случая ведения пациентки с интраоперационной травмой мочевого пузыря / О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.О. Майорова, Г.М. Сресели // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 148–153. DOI: 10.17816/pmj411148-153

Please cite this article in English as: Kalinkina O.B., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Mayorova M.O., Sreseli G.M. Analysis of a clinical case of managing a patient with intraoperative bladder injury. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 148–153. DOI: 10.17816/pmj411148-153

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 615.224.615.216.001.891.53

DOI: 10.17816/pmj411154-161

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2-(Н-БУТИЛПИРРОЛИДИН)-N-(2-БРОМФЕНИЛ)КАРБОКСАМИДА ГИДРОХЛОРИДА

И.П. Рудакова, С.В. Чащина, А.В. Старкова*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация

STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY 2-(N-BUTYLPYRROLIDINE)- N-(2-BROMOPHENYL)CARBOXAMIDE HYDROCHLORIDE

I.P. Rudakova, S.V. Chashchina, A.V. Starkova*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучение эффективности нового производного 2-(алкилпирролидин)-N-(арил)карбоксамида, обладающего высокой антиаритмической активностью.

Материалы и методы. Для исследования антиаритмической активности соединения эксперимент проводился на моделях аритмии, вызванной внутривенным введением аконитина и адреналина. Эффект оценивали по его способности предупреждать возникновение аритмии, удлинять время выживания животных или по длительности приступа аритмии. Кроме того, был проведен анализ электрокардиограммы бодрствующих крыс. Исследуемое соединение и препарат сравнения (лидокаин) вводили животным внутривенно в эффективных антиаритмических дозах.

© Рудакова И.П., Чащина С.В., Старкова А.В., 2024

тел. +7 912 483 57 36

e-mail: perm@pfa.ru

[Рудакова И.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Чащина С.В. – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии, ORCID: 0000-0003-4427-310X; Старкова А.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии, ORCID: 0009-0004-2545-5180].

© Rudakova I.P., Chashchina S.V., Starkova A.V., 2024

tel. +7 912 483 57 36

e-mail: perm@pfa.ru

[Rudakova I.P. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Physiology, ORCID: 0000-0003-2227-8313; Chashchina S.V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology, ORCID: 0000-0003-4427-310X; Starkova A.V. – MD, PhD, Professor of the Department of Physiology, ORCID: 0009-0004-2545-5180].

Результаты. 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорид в условиях аконитиновой аритмии обеспечивает статистически значимое по сравнению с контролем ограничение длительности приступов аритмии у экспериментальных животных в 1,7 раза и также снижение продолжительности аритмии по сравнению с лидокаином в 2,5 раза; кроме того, данное соединение гарантирует защиту животных от гибели в 100 % случаев. При создании аритмии, вызванной введением адреналина, соединение не предупреждает появление расстройства ритма сердца. Кроме того, показатели электрокардиограммы животных практически не меняются.

Выводы. 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорид (соединение К-23) проявляет выраженную активность на моделях аритмии, вызванной введением аконитина и хлорида кальция, что может свидетельствовать о его способности затруднять натриевый ток через клеточную мембрану, замедляя деполяризацию кардиомиоцитов.

Поскольку исследованное соединение демонстрирует высокую антиаритмическую активность, не изменяя при этом показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может оказаться эффективным.

Ключевые слова. Аритмия, лидокаин, аконитиновая модель аритмии, адреналиновая модель аритмии, электрокардиограмма, эффективная антиаритмическая доза.

Objective. To study the efficacy of a new derivative 2-(alkylpyrrolidine)-N-(aryl)carboxamide with high antiarrhythmic activity.

Materials and methods. To study the antiarrhythmic activity of the compound, the experiment was carried out on models of arrhythmia caused by intravenous administration of aconitine and adrenaline. The effect was estimated by its ability to prevent the onset of arrhythmia, prolong the survival time of the animals or by the duration of an arrhythmia attack. In addition, the electrocardiogram of awake rats was analyzed. The studied compound and the comparison drug (lidocaine) were injected to the animals intravenously in effective antiarrhythmic doses.

Results. In aconitine arrhythmia 2-(n-butylpyrrolidine)-N-(2-bromophenyl) carboxamide hydrochloride provides statistically significant limitation of the duration of arrhythmia attacks in experimental animals (1.7 times) in comparison with the control and also reduction of arrhythmia duration in comparison with lidocaine (2.5 times); besides, this compound guarantees animals' survival in 100 % of cases. When causing arrhythmia by adrenaline administration, the compound does not prevent the occurrence of cardiac rhythm disorder. The electrocardiogram readings of animals do not change significantly.

Conclusions. 2-(n-butylpyrrolidine)-N-(2-bromophenyl) carboxamide hydrochloride (compound K-23) shows visible activity in models of arrhythmia caused by administration of aconitine and calcium chloride, which may indicate its ability to impede the sodium flow through the cell membrane by slowing depolarization of cardiomyocytes.

Since the compound studied, demonstrates high antiarrhythmic activity without changing the ECG readings, the drug created on its basis may be effective.

Keywords. Arrhythmia, lidocaine, aconitine model of arrhythmia, adrenaline model of arrhythmia, electrocardiogram, effective antiarrhythmic dose.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы в течение многих десятилетий занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности в мире. Нарушения ритма сердца являются одними из наиболее частых проявлений этих заболеваний. Сре-

ди факторов, влияющих на рост их распространенности, можно выделить увеличение продолжительности жизни населения и рост заболеваемости органов системы кровообращения [1; 2]. Главные методы лечения нарушений сердечного ритма – хирургические вмешательства и медикаментозная терапия антиаритмическими препаратами.

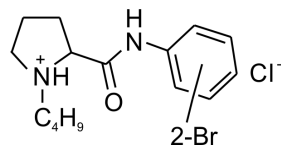
При этом фармакотерапия остается преобладающим способом лечения больных с аритмиями [3]. Следовательно, проблема выбора адекватной антиаритмической терапии остается актуальной и вызывает значительный интерес.

Цель исследования – изучение действия нового производного 2-(алкилпирролидин)-N-(арил)карбоксамида, обладающего высокой антиаритмической активностью и синтезированного на кафедре общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии (Д.В. Калинин – доктор химических наук, руководитель исследовательской группы Института фармацевтической и лекарственной химии Мюнстерского университета, Германия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценку биологической активности соединений проводили в экспериментах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области. Содержание животных отвечало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 «Правила надлежащей лабораторной практики», а также положениям руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова [4]. Проведенные исследования одобрены комиссией по биоэтике (протокол № 8 от 20.01.2023).

Для исследования выбрано соединение, у которого первоначально был рассчитан антиаритмический индекс (АИ), зависящий от величин среднесмертельной и эффективной терапевтической доз 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорид (соединение К-23).



В качестве эталонного препарата был использован лидокаин производства ОАО «БИОХИМИК» (Россия).

Для исследования антиаритмической активности опыты проводились на моделях нарушения сердечного ритма у бодрствующих животных, вызванного внутривенным введением химических веществ, в частности были использованы аконитиновая и адреналиновая модели аритмии.

Изучение антиаритмической активности соединения на модели аритмии, вызванной введением аконитина, проводили на нелинейных крысах обоего пола, половозрелых, массой 180–250 г. В ходе эксперимента у животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении электрокардиографом одноканальным ЭК1Т-1/3-07» АКЦИОН» (изготовитель ООО «Концерн «Аксион», Россия). Доза аконитина, которая стимулировала формирование предсердно-желудочковой экстрасистолии, выбиралась экспериментально. Аконитин производства компании Sigma-Aldrich (США) вводили в хвостовую вену. В итоге была выбрана доза 20 мкг/кг. Гибель животных при этом составила 60 %¹, что позволяло изучать воздействие соединения на длительность аритмии у животных. Нарушения ритма сердца появлялись через 1–2 мин после введения аконитина. ЭКГ регистрировали в течение 20 мин. Исследуемое соединение вводили внутривенно в эффективной антиаритмической дозе за 2 мин до введения аконитина. Активность вещества оценивали по его способности предупреждать разви-

¹ Бороненкова Е.С. Антиаритмическая активность новых производных изохинолина: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск 1996; 21.

тие аритмии или увеличивать время выживания животных [4].

Исследование антиаритмической активности соединения на модели аритмии, вызванной введением адреналина, проводили на бодрствующих кроликах породы шиншилла массой 4,5–5 кг. В краевую вену уха вводили адреналина в дозе 15 мкг/кг для оценки реакции сердца, которую регистрировали с помощью ЭКГ во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа одноканального ЭК1Т-1/3-07 «АКСИОН» (изготовитель ООО «Концерн “Аксин”», Россия). После восстановления сердечного ритма внутривенно вводили исследуемое соединение в дозе, равной ED_{50} , а через 3 мин – вновь адреналин [4]. Антиаритмическое действие оценивали по длительности приступа аритмии.

При изучении эффективности нового антиаритмического средства имеет смысл оценить его влияние на работу сердца, так как отдельные антиаритмические препараты могут вызывать изменения его физиологических свойств. Поэтому был проведен анализ электрокардиограммы бодрствующих крыс. Исследуемое соединение, а также препарат сравнения вводили животным внутривенно в эффективных антиаритмических дозах.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Результаты обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении антиаритмической активности производных 2-(алкилпирролидин)-N-(арил)карбоксамида установлено, что соединения этой группы проявляют довольно высокую антиаритмическую активность.

Среди этих соединений обнаружено вещество с максимальной антиаритмиче-

ской активностью – К-23, ED_{50} которого составляет 3,2 мг/кг, а антиаритмический индекс – 13,6.

Таким образом, относительная активность 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил) карбоксамида гидрохлорида выше активности лидокаина в 2,7 раза². Кроме того, была поставлена задача определить степень защиты сердца от фибрилляции, появляющейся после нарушения кровотока в коронарной артерии с помощью данного соединения. Анализ ЭКГ, регистрировавшейся во время исследования на модели острой коронарной окклюзии у бодрствующих крыс, позволил установить, что соединение К-23 препятствует формированию фибрилляции желудочков. Этот факт существенно отличает его эффективность не только от контрольных результатов, но и от активности лидокаина [6].

Чтобы получить возможность предположить вероятный механизм действия нового соединения, исследовалась его антиаритмическая активность на моделях с применением химических веществ, аритмогенное влияние которых связано с действием на мембрану кардиомиоцитов. Исследования проводили на модели аритмии, инициированной аконитином, который может взаимодействовать с потенциалозависимыми натрий-ионными каналами кардиомиоцитов, что приводит к длительной деполяризации. При этом возрастает проницаемость мембран для ионов калия, который выходит из клетки, а также для ионов кальция. Увеличение концентрации кальция в клетке стимулирует выделение ацетилхолина, который реагирует с холинорецепторами постсинаптических мембран, открывая

² Калинин Д.В., Панцуркин В.И., Сыропятов Б.Я., Рудакова И.П., Вахрин М.И. 2'-броманилид N-бутилпирролидин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид, проявляющий антиаритмическую активность. Патент РФ №2504539; 2014.

здесь натриевые каналы и создавая новый потенциал действия, что приводит к электрофизиологическим нарушениям в клетках миокарда [7; 8]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Время аритмии после введения аконитина животным в контроле составила $626,5 \pm 95,2$ с. Предварительное введение препарата сравнения лидокаина не только не снижает продолжительность аритмии, но и увеличивает это время в 1,5 раза в сравнении с контрольным результатом. При этом соединение К-23 в условиях аконитиновой аритмии работает довольно активно, под его влиянием отмечается статистически значимое, по сравнению с контролем, ограничение длительности приступов аритмии у испытуемых животных до 366,7 с, а также достоверное снижение продолжительности аритмии, по сравнению с эффектом лидокаина, в 2,5 раза. Кроме того, данное соединение гарантирует защиту животных от гибели в 100 % случаев, в то время как использование лидокаина не предупреждает их гибель. Летальность на фоне приступа аритмии при употреблении лидокаина составила 40 %, что мало отличается от результата в контроле.

Кроме того была применена модель аритмии с использованием адреналина, который создает аритмогенный эффект, вызванный повышением активности симпатической нервной системы и содержания

катехоламинов, вызывающих опосредованную возбуждением β -адренорецепторов активацию медленных трансмембранных кальциевых каналов, что провоцирует формирование эктопической активности водителей ритма сердца [9; 10]. Из результатов эксперимента следует, что при создании аритмии, вызванной введением адреналина, вещество К-23 не предупреждает появление расстройства ритма сердца у бодрствующих кроликов. Кроме того, при использовании данного соединения время адреналиновой аритмии немного возрастает по сравнению с контрольными данными. Результаты приведены в табл. 2.

Таким образом, исследуемое соединение обнаруживает значительный антиаритмический эффект на модели аконитиновой аритмии. В соответствии с полученными данными активность К-23 при аконитиновой аритмии может характеризовать его способность блокировать натриевый ток, замедляя деполяризацию мембран кардиомиоцитов.

При приеме антиаритмических препаратов различных групп на ЭКГ нередко появляются характерные изменения. В связи с этим была проведена оценка изменений работы сердца опытных животных на основе анализа ЭКГ крыс после внутривенного введения соединения К-23 в эффективной антиаритмической дозе. Результаты представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 1

Влияние соединения К-23 на течение аконитиновой аритмии у крыс, $M \pm m$

Соединение / препарат	Количество животных в опыте	Доза ($ЭД_{50}$), мг/кг	Продолжительность аритмии, с	Гибель, %
Контроль	10	–	$626,5 \pm 95,2$	70
К-23	10	3,2	$366,7 \pm 30,4$ $p = 0,023$ $p' = 0,047$	0 $p = 0,0002$ $p' = 0,024$
Лидокаин	10	7,7	$929,7 \pm 263,5$ $p = 0,248$	40 $p = 0,196$

П р и м е ч а н и е: p – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости различий в сравнении с лидокаином.

Таблица 2

Влияние соединения К-23 на развитие адреналиновой аритмии у кроликов, $M \pm m$

Соединение / препарат	Доза, мг/кг	Число животных	Предупреждение аритмии, % от числа опытов			Продолжительность аритмии, с	
			полное	частичное	всего	контроль	опыт
К-23	6,4	5	0	0	0	242,0 ± 17,4	297,0 ± 17,4 $p = 0,365$ $p' = 0,121$
Лидокаин	7,7	5	0	0	0	190,0 ± 14,5	152,0 ± 13,5 $p = 0,091$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости различий по сравнению с лидокаином.

Таблица 3

Влияние соединения К-23 на показатели ЭКГ у крыс, $M \pm m$

Соединения / препарат	Кол-во животных в группе	Показатель ЭКГ				
		частота сердечных сокращений в мин	продолжительность интервала PQ, с	продолжительность QRS, с	продолжительность интервала QT, с	амплитуда R, мВ
Контроль (0,9 % р-р NaCl)	10	442,8 ± 17,05	0,04 ± 0,004	0,03 ± 0,003	0,06 ± 0,003	0,26 ± 0,04
К-23	10	445,3 ± 7,0 $p = 0,614$	0,06 ± 0,005 $p = 0,018$	0,03 ± 0,01 $p = 0,849$	0,07 ± 0,01 $p = 0,614$	0,32 ± 0,04 $p = 0,347$
Лидокаин	10	373,8 ± 11,3 $p = 0,003$	0,05 ± 0,005 $p = 0,220$	0,02 ± 0,002 $p = 0,664$	0,06 ± 0,004 $p = 0,480$	0,49 ± 0,04 $p = 0,018$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными.

В результате анализа ЭКГ бодрствующих крыс обнаружено, что внутривенное введение животным препарата сравнения в эффективной антиаритмической дозе приводит к отдельным изменениям ЭКГ. Лидокаин оказывает отрицательное хронотропное действие. Он уменьшает частоту сердечных сокращений в 1,2 раза. Это изменение статистически значимо в сравнении с контрольным результатом. Отмечается и некоторое увеличение амплитуды зубца R. Отклонения параметров ЭКГ при введении соединения К-23 незначительны, в частности отмечается

небольшое, по сравнению с контрольным результатом, удлинение интервала PQ, что свидетельствует о замедлении проведения возбуждения от синусового узла к атриовентрикулярному, частота сердечных сокращений, время интервалов QRS, QT, высота зубца R не отличаются от данных показателей в контрольной серии опытов.

Выводы

1. 2-(н-бутилпиirroлидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорид (соединение

К-23) проявляет выраженную активность на моделях аритмии, вызванной введением аконитина и хлорида кальция, что может свидетельствовать о его способности затруднять натриевый ток через клеточную мембрану, замедляя деполяризацию кардиомиоцитов.

2. Поскольку исследованное соединение демонстрирует высокую антиаритмическую и антифибрилляторную активность, не изменяя при этом показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может оказаться эффективным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Глущенко В.А., Иркин Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения 2019; 1: 56–63. / *Glushchenko V.A., Irkin E.K.* Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. *Medicina i organizacija zdravooobranenija* 2019; 1: 56–63 (in Russian).

2. Spiteri J.V., Brockdorff P. Economic development and health outcomes: Evidence from cardiovascular disease mortality in Europe. Elsevier Social Science & Medicine 2019; 224: 37–44.

3. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. 2-е изд. Т. 5. М.: МЕДПРАКТИКА-М 2022; 596. / *Ardashev A.V.* Clinical arrhythmology. 2nd edition. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M 2022; 5: 596 (in Russian).

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2012; 944. / *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products.* Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2012; 944 (in Russian).

5. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических

исследований. Психофармакология и биологическая наркология 2007; 3–4: 2090–2120. / *Prozorovskiy V.B.* Statistical processing of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 3–4: 2090–2120 (in Russian).

6. Рудакова И.П., Калинин Д.В., Сыропятов Б.Я. Исследование антиаритмической и антифибрилляторной активности нового производного ариламинов азациклоалканкарбоновых кислот. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств 2015; 5 (10): 4–8. / *Rudakova I.P., Kalinin D.V., Syropjatov B.Ja.* Study of the antiarrhythmic and antifibrillatory activity of a new derivative of arylamides of azacycloalcanecarboxylic acids. *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv* 2015; 5 (10): 4–8 (in Russian).

7. Богус С.К., Галенко-Ярошевский П.А., Суздаев К.Ф. Острая токсичность и антиаритмические свойства производного индола SS-68 в условиях аконитиновой и хлорид-кальциевой моделей аритмий. Новые технологии 2012; 4: 236–238. / *Bogus S.K., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Suzdalev K.F.* Acute toxicity and antiarrhythmic properties of the indole derivative SS-68 under conditions of aconitine and calcium chloride models of arrhythmias. *Novyye tekhnologii* 2012; 4: 236–238 (in Russian).

8. Шеффер Т.Н. Отравление аконитом. Вестник Клинической больницы 2012; 51 (1–3): 86–87. / *Shefer T.N.* Aconite poisoning. *Vestnik Klinicheskoy bol'nicy* 2012; 51 (1–3): 86–87 (in Russian).

9. Крылова Е.В., Морозов И.Д. Исследование антиаритмического действия маточного молочка пчёл и убихинона-10. Вестник Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского 2011; 2: 262–265. / *Krylova E.V., Morozov I.D.* Study of the antiarrhythmic effect of bee royal jelly and ubiquinone-10. *Vestnik Nizhegorod-*

skogo un-ta im. N.I. Lobachevskogo 2011; 2: 262–265 (in Russian).

10. *Shen M.J., Zipes D.P.* Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation research* 2014; 114 (6): 1004–1021.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Перм-

ского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 23.10.2023

Одобрена: 07.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Рудакова, И.П. Изучение антиаритмической активности 2-(н-бутилпирролидин)-N-(2-бромфенил)карбоксамида гидрохлорида / И.П. Рудакова, С.В. Чащина, А.В. Старкова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 154–161. DOI: 10.17816/pmj411154-161

Please cite this article in English as: Rudakova I.P., Chashchina S.V., Starkova A.V. Study of antiarrhythmic activity 2-(n-butylpyrrolidine)-N-(2-bromophenyl)carboxamide hydrochloride. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 154-161. DOI: 10.17816/pmj411154-161

ЮБИЛЕИ

Персоналии

УДК 616-07

DOI: 10.17816/pmj411162-167

100-ЛЕТИЕ ПЕРМСКОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

В.Ю. Мишланов

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

100TH ANNIVERSARY OF PERM SCIENTIFIC SCHOOL OF MEDICAL DIAGNOSTICS

V.Yu. Mishlanov

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

Кафедре пропедевтики внутренних болезней Пермского медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера исполняется 100 лет. Первоначальное название – кафедра медицинской диагностики. Именно развитие методов медицинской диагностики стало ключевой темой 100-летнего развития научной и педагогической школы в медицине. Современные научные достижения сотрудников кафедры известны в России и за рубежом. Они включают в себя новые принципы постановки медицинского диагноза в условиях удаленной консультации, удаленный мониторинг больных с применением интерактивных вопросников и использованием данных биосенсоров. Применяются новые методы исследования организма человека на основе измерения электрического импеданса.

Ключевые слова. Кафедра пропедевтики, пермский медицинский университет, школа медицинской диагностики, история, инновации, новый способ диагностики заболеваний, удаленный мониторинг больных, измерение электрического импеданса.

Department of Propaedeutics of Internal Diseases of E.A. Vagner Perm Medical University is celebrating its 100th anniversary. The original name was the Department of Medical Diagnostics. It was the development of medical diagnostic methods that became the key theme of the 100-years development of the scientific and

© Мишланов В.Ю., 2024

тел. +7 950 467 76 96

e-mail: permmed@hotmail.com

[Мишланов В.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1].

© Mishlanov V.Ju., 2024

tel. +7 950 467 76 96

e-mail: permmed@hotmail.com

[Mishlanov V.Ju. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of internal diseases № 1].

pedagogical school in medicine. Modern scientific achievements of the department's employees are known in Russia and abroad. They include new principles of making a medical diagnosis in a remote consultation, remote monitoring of patients with the application of interactive questionnaires and use of biosensor data. New methods of studying the human body based on measuring electrical impedance are being used.

Keywords. Department of Propaedeutics, Perm Medical University, School of Medical Diagnostics, history, innovations, new method of clinical diagnostics, remote monitoring of patients, measurement of electrical impedance.

Курс медицинской диагностики для обучения студентов правилам обследования больного был организован заведующим кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Пермского университета профессором А.С. Лебедевым в 1923 г. при поддержке и инициативе декана факультета профессора В.Н. Парина. Этот факт подтверждает архивный документ – служебная записка декана факультета профессора В.Н. Парина на имя председателя клинического совета и в президиум лечебного факультета¹. Вопрос был одобрен на заседании Предметной комиссии по внутренним болезням от 17 апреля 1923 г. Штатное расписание курса медицинской диагностики зафиксировано в архивном документе 1924 г.

Яркий след в истории развития кафедры оставил профессор Владимир Флавианович Симонович, основатель кафедры факультетской терапии – первой терапевтической кафедры Пермского медицинского университета. Он руководил курсом медицинской диагностики по совместительству в период перевода профессора А.С. Лебедева для организации кафедры внутренних болезней стоматологического института. В 1929 г. профессор В.Ф. Симонович подготовил к изданию монографию «Клиническая диагностика и семиология», где изложил основы дифференциальной диагностики, основанной на понимании механизмов развития симптомов заболеваний внутренних органов. В 1935 г. курс медицинской диагностики преобразован в кафедру пропедевтики внутренних бо-

лезней, и кафедра размещена в только что построенном здании больницы Мотовилихинского района г. Перми по ул. Грачева, 12, созданной для лечения рабочих Мотовилихинских заводов. А.С. Лебедев руководил кафедрой до 1953 г.

Настоящий расцвет переживала кафедра в период заведования профессором А.И. Левиным, который создал настоящую научную школу, подготовил четырех докторов, 26 кандидатов медицинских наук, стал организатором факультета усовершенствования врачей в Пермском медицинском институте. Среди выдающихся педагогов этой эпохи нельзя не упомянуть профессора Г.С. Мармалевскую, о которой ее ученики говорили с восхищением многие десятки лет после окончания вуза. В этот период ректор института, будущий академик Е.А. Вагнер пригласил из ижевского института в Пермь будущего профессора, известного гастроэнтеролога Советского Союза и России Якова Сауловича Циммермана. На кафедре пропедевтики внутренних болезней Яков Саулович защитил докторскую диссертацию, после чего был переведен заведующим кафедрой факультетской терапии во 2-ю клиническую больницу г. Перми. Ему посчастливилось создать мощную гастроэнтерологическую школу, разработать ряд методов диагностики и лечения язвенной болезни и других гастроэнтерологических заболеваний.

Профессор В.А. Белов также приехал в Пермь по приглашению академика Е.А. Вагнера из Ярославля. Его усилиями в Перми был внедрен метод плазмафереза в лечении ревматических заболеваний, подготовлены

¹ Из личного архива профессора В.Н. Парина в ГКУ ГАПК.

четыре кандидата и один доктор медицинских наук. Студенты запомнили на всю жизнь его яркие, необычайно образные лекции о патологии человека, фрагменты которых часто пересказывают и в настоящее время.

Профессор М.А. Зубарев руководил кафедрой с 1994 г. по 2007 г. Им, совместно с доцентом А.А. Думлером, был разработан новый метод полиреокардиографии, сертифицирован диагностический прибор – «Полиреокардиограф-Пермь-01», на котором Михаил Анатольевич провел уникальные исследования и обосновал выделение диастолической сердечной недостаточности в доультразвуковую эпоху. К сожалению, проблема ранней диагностики этой страшной болезни, уносящей жизни максимально трудоспособной части общества, остается нерешенной и в наши дни. Причины в «тихом», постепенном развитии заболевания и нехватке высококвалифицированных кадров для ранней диагностики и мониторинга пациентов. Ультразвук, имеющий небольшие преимущества перед полиреокардиографией, оказался слишком дорогим удовольствием для системы здравоохранения и не позволил решить важнейшую социально-медицинскую проблему.

С 2007 г. кафедрой руководит член-корреспондент РАН, профессор В.Ю. Мишланов. Кафедра полностью сменила клиническую базу и сегодня является одной из основных кафедр городской клинической больницы № 4, ставшей настоящим лидером здравоохранения региона под руководством А.В. Ронзина. Обучение студентов, ординаторов и аспирантов ведется на русском и английском языках в отделениях терапии, пульмонологии, лечения больных инфарктом миокарда, регионального сосудистого центра, отделении неврологии и реабилитации. Многие врачи клиники прошли обучение в ординатуре под руководством сотрудников кафедры.

Научная деятельность сотрудников кафедры охватывает многие инновационные темы современного здравоохранения: созданы новые диагностические приборы на основе измерения электрического импеданса, медицинские программы для ЭВМ, новые лекарственные препараты, новые методы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и новообразований. Получены десятки патентов на новые методы диагностики патологических состояний, включая метод электроимпедансной спирометрии, метод высокоточного иммуноимпедансного анализа, диагностики биохимического состава биологических жидкостей без химических реактивов на основе электроимпедансного анализа, высокочастотной электроимпедансной кардиометрии, разработанная новая лейкоцитарно-белковая теория атеросклероза, теория регуляции биологических реакций ионами металлов переменной валентности, созданы новые лекарственные препараты для лечения острых респираторных заболеваний, бронхиальной астмы, кожи, желудочно-кишечного тракта.

За прошедшие годы научно-технический прогресс вооружил терапевтическую клинику новыми высокотехнологичными методами диагностики. Исследования здоровья человека и патологических состояний проникли на клеточный, молекулярный, генетический и квантовый уровни. Существенно возрос объем информации для врачебного анализа, что заставило дополнить принципы принятия врачебного решения новыми стратегиями решения клинической задачи и постановки медицинского диагноза. Под руководством профессора В.Ю. Мишланова разработан новый принцип математического определения вероятности диагностики большинства клинических синдромов и нозологических форм при заболеваниях внутренних органов. Создана компьютерная

программа, реализованная в форме интерактивного вопросника, размещенного в сети Интернет с соблюдением принципов конфиденциальности медицинских данных и Закона о персональных данных в Российской Федерации. Основу нового метода составляет расчет количества выявленных признаков из общей совокупности признаков для каждого синдрома заболеваний внутренних органов².

Новые принципы логики постановки медицинского диагноза внедрены в процесс обучения студентов. Практические занятия направлены на формирование компетенций определения симптомов заболевания методами опроса, визуального осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации, а также на умение комбинировать симптомы, имеющих общие механизмы развития. На старших курсах и на уровне последиplomного образования в ординатуре студенты и будущие врачи овладевают методами удаленного мониторинга больных, применяя интерактивные вопросники, анализ данных персональных биосенсоров, применяемых в домашних условиях, определяя критерии эффективности программы лечения и реабилитации при хронических заболеваниях. Параллельно обучению на русском языке, уже в течение 7 лет кафедра реализует программы обучения на английском языке для студентов лечебного факультета I, II, III и VI курсов.

Студенческий научный кружок кафедры успешно дополняет программу обучения будущего врача. Новой инициативой кафедры является научное сопровождение подготовки будущего ученого, возможно будущего профессора с I до VI курса обучения в вузе и на этапе последиplomной подготовки. Студенты углубленно изучают кардиологию, пульмонологию, аллергологию и клиниче-

скую иммунологию, проводят собственные клинические наблюдения и готовят индивидуальные научные проекты под руководством наставников. Программа дополнительного образования «Профессиональная медицина» в рамках СНО содержит 36 ч очного цикла, распределенного равномерно в течение года, занятия проводятся один раз в неделю, а также включает самостоятельную работу студента в объеме 36 ч в клинике, в симуляционном центре или лаборатории. Предусмотрена индивидуальная подготовка обучающихся, включая предметы по выбору, например, кардиологию, кардиохирургию, аритмологию, пульмонологию, торакальную хирургию, нейрохирургию, функциональную диагностику, спортивную медицину, аллергологию и иммунологию и другие. Активные участники СНО составляют резерв профессорско-преподавательского состава коллектива кафедры, и все сотрудники кафедры ранее прошли подготовку в рамках СНО. Совместно с заведующим руководство СНО кафедры осуществляет доцент А.А. Думлер.

Сотрудники кафедры являются высококвалифицированными врачами и работают как на базе ГАУЗ ПК ГКБ № 4, так и в других медицинских организациях. Это специалисты в области пульмонологии, аллергологии и иммунологии, кардиологии, функциональной диагностики, ультразвуковых методов, организации здравоохранения.

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ КАФЕДРЫ

Zubarev M.A., Dumler A.A., Shutov V.A. Assessment of left ventricular systolic function and diastolic time intervals by the bioimpedance polyrheographic system. Annals of the New York Academy of Science. USA 1999; 191–196.

Тувев А.В., Мишланов В.Ю. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система. Пермь 2008; 184.

² Пат. РФ № RU 2760445 C1 от 25.11.2021. Способ диагностики патологических состояний человека / Мишланов В.Ю.

Мишланов В.Ю., Туев А.В., Черешнев В.А. Атеросклероз: новое в патогенезе, диагностике и лечении (лейкоцитарно-липопротеиновая теория). М.: РАН 2018; 128.

Stepanov R., Frick P., Dumler A., Podtaev S. Wavelet analysis in impedance rheocardiography. Bioimpedance in Biomedical Applications and Research. New York 2018; 257–269.

Ясницкий Л.Н., Думлер А.А., Черепанов Ф.М. Динамическое нейросетевое моделирование как основа для предстоящей революции в медицине. Нейрокомпьютеры и их применение: тезисы докладов. 2018; 212–215.

Чучалин А.Г., Черешнев В.А., Мишланов В.Ю., Мишланов Я.В., Никитин А.Э., Шубин И.В. Биоэтика, искусственный интеллект и медицинская диагностика. Пермь: ПГМУ 2019; 208.

Мишланов В.Ю., Черешнев В.А., Чучалин А.Г. Церий и другие металлы переменной валентности в медицине. Пермь–Москва: Изд-во ПГМУ 2023; 120.

Мишланов В.Ю. и др. Пат. РФ № 2487662 от 20.07.2013. Способ диагностики функции внешнего дыхания с помощью импедансной спирографии и программно-аппаратный комплекс «БИА-лаб Спиро» для его осуществления.

Мишланов В.Ю. и др. Пат. РФ на изобретение № 2548778 от 24.03.2015. Способ диагностики концентрации глюкозы, общего белка и электролитов в сыворотке крови методом поличастотного электроимпедансного анализа.

Мишланов В.Ю. и др. Пат. на изобретение РФ № 2553370 от 18.05.2015. Способ определения концентрации С-реактивного протеина методом иммуноимпедансного анализа.

Мишланов В.Ю. Пат. РФ на изобретение № 2547961 от 17.03.2015. Способ структурно-функционального исследования сердца и диагностики хронической сердечной недостаточности с помощью высокочастотного электроимпедансного анализа.

Misblanov V., Chuchalin A., Chereshev V., Poberzhets V., Vitacca M., Nevzorova V., Aisanov Z., Vizel A., Shubin I., Nikitin A., Zulkarneev R., Khovaeva Y. Scope and new horizons for implementation of m-Health/e-Health services in pulmonology in 2019. Monaldi Archives for Chest Disease 2019; 89: 1112.

Каткова А.В., Мишланов В.Ю. Симптоматология воспалительных заболеваний верхнего этажа желудочно-кишечного тракта и рака желудка при интерактивном опросе с помощью автоматизированной системы «Электронная поликлиника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 7 (167): 16–21.

Мишланов В.Ю., Шубин И.В., Роцин Д.О., Плутницкий А.Н. Вопросы оказания медицинской помощи больным пульмонологического профиля: до и после эпидемии COVID-19 в Российской Федерации. Вестник Росздравнадзора 2020; 4: 76–81.

Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Применение методики структурированного интерактивного опроса в динамическом наблюдении и дифференциальной диагностике бронхообструктивных заболеваний и внебольничной пневмонии. Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза 2020; 4: 64–72.

Yasnitsky L.N., Dumler A.A., Cherepanov F.M. Robot-doctor: What can it be? Mechanisms and Machine Science (book series). 2020; 80: 163–169.

Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких, их влияние на летальность. Практическая пульмонология 2021; 3: 40–48.

Мишланов В.Ю. Пат. РФ № RU 2760445 C1 от 25.11.2021. Способ диагностики патологических состояний человека.

Мишланов В.Ю., Зуев А.Л., Мишланов Я.В.
Разработка медицинских сенсорных систем
в пульмонологии на основе измерения элек-
трического импеданса. Биофизика 2022: 67 (6):
1243–1250.

Мишланов В.Ю. Пат. РФ на изобретение
№ 2766246 от 10.02.2022. Способ лечения и
реабилитации больных после острых респи-
раторных вирусных инфекций.

Финансирование. Исследование не
имело спонсорской поддержки.

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

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 01.11.2023

Одобрена: 09.12.2023

Принята к публикации: 15.01.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Мишланов, В.Ю. 100-летие пермской научной школы медицинской диагностики / В.Ю. Мишланов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 162–167. DOI: 10.17816/pmj411162-167

Please cite this article in English as: Mishlanov V.Yu. 100th anniversary of perm scientific school of medical diagnostics. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 1, pp. 162-167. DOI: 10.17816/pmj411162-167

СОБЫТИЯ

ГОРИЗОНТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА: МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА, ПРАКТИКА И ОБРАЗОВАНИЕ

А.С. Благоднравова¹, Ж.А. Ризаев², О.С. Гилева^{1*}

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

²Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан

HORIZONS OF INTERNATIONAL COOPERATION: MEDICAL SCIENCE, PRACTICE AND EDUCATION

A.S. Blagoderavova¹, Zh.A. Rizaev², O.S. Gileva^{1*}

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

²Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan

Январь 2024 г. был ознаменован важным событием для медицинской общественности Пермского края, Пермского медицинского университета и передовых медицинских вузов Республики Узбекистан. С 25 по 28 января в ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России прошел официальный визит делегации медицинских вузов Узбекистана в составе ректора Самаркандского государственного ме-

дицинского университета (СамГМУ), профессора Ж.А. Ризаева, проректора по науке СГМУ, доктор медицинских наук А.С. Кубаева, зав. кафедрой факультетской терапевтической стоматологии Ташкентского государственного стоматологического института (ТГСИ) профессора О.Е. Бекжановой, зав. кафедрой хирургической стоматологии и имплантологии Московского областного научно-исследовательского клинического

© Благоднравова А.С., Ризаев Ж.А., Гилева О.С., 2024

тел. +7 342 233 01 92

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

[Благоднравова А.С. – и.о. ректора, доктор медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-1467-049X; Ризаев Ж.А. – ректор, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0001-5468-9403; Гилева О.С. (*контактное лицо) – зав. кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0002-4289-6285].

© Blagoderavova A.S., Rizaev Zh.A., Gileva O.S., 2024

tel. +7 342 233 01 92

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

[Blagoderavova A.S. – MD, PhD, Associate Professor, Acting Rector, ORCID: 0000-0002-1467-049X; Rizaev Zh.A. – MD, PhD, Professor, Rector, ORCID: 0000-0001-5468-9403; Gileva O.S. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, ORCID: 0000-0002-4289-6285].

института (МОНИКИ) им. М.В. Владимирского профессора М.А. Амхадовой.

Визит делегации состоялся по инициативе российской стороны в лице и.о. ректора ПГМУ Анны Сергеевны Благодравовой. В ходе прошедших двусторонних переговоров зафиксировано, что серьезным основанием легитимизации долгосрочного партнерства ПГМУ и СамГМУ в рамках официального Меморандума о сотрудничестве может служить высокая эффективность реализации предшествующих совместных активностей академических сообществ Пермского медуниверситета и ряда медицинских вузов Узбекистана. Так, в рамках подписанных ранее официальных договоров о сотрудничестве между ПГМУ и Бухарским государственным медицинским институтом имени Абу Али ибн Сино (проф. И.А. Баландина), ТТСИ (проф. О.С. Гилева), Ташкентским институтом переподготовки и повышения квалификации специалистов по физкультуре и спорту (доц. П.Н. Чайников), а также в развитие ряда инициативных проектов (проф. Ю.В. Каракулова, проф. Н.Н. Малютина и др.) были организованы совместные научно-практические конференции (7), проведены студенческие олимпиады (3) и конкурсы профессионального мастерства молодых ученых-медиков (3).

Созданный прочный фундамент отношений predeterminedил цель визита представи-

тельной делегации Узбекистана – подписание Меморандума о сотрудничестве между ПГМУ и СамГМУ, проведение комплекса мероприятий по повышению конкурентоспособности наших вузов в мировой медицинской



Вручение сертификата Почетного профессора ПГМУ Ж.А. Ризаеву



Вручение сертификата Почетного профессора СамГМУ А.С. Благодравовой



Приветствие членов делегации



Подписание Меморандума о сотрудничестве



Делегация медицинских вузов Узбекистана и академическая и медицинская общественность Пермского края

науке, образовании и практике. В рамках визита успешно прошли встречи коллег из Узбекистана с профессорско-преподавательским составом ПГМУ и руководителями ряда крупных ЛПУ Пермского края, в ходе которых обсуждались актуальные для всех сторон вопросы разработки и внедрения в медицинскую практику инновационных лечебно-профилактических и реабилитационных технологий применительно к пациентам различного медицинского профиля, пути реализации наиболее эффективных форм частно-государственного партнерства в медицинском образовании и др. В соответствии с решением ученого совета ПГМУ от 24.01.2024 ректору СамГМУ Д.А. Ризаеву за вклад в развитие медицинской науки, образования и международного сотрудничества, способствующие росту престижа Пермского государственного медицинского университета в России и за рубежом, было присвоено высокое звание «Почетный профессор ПГМУ». Инаугурация ректора СамГМУ – Почетного профессора ПГМУ – прошла в торжественной обстановке, в присутствии академической и медицинской общественности края. Благодарственные письма и.о. ректора

ПГМУ А.С. Благонравовой за активное участие в совместно организованных международных образовательных и научно-практических программах были вручены членам делегации – профессорам О.Е. Бекжановой, М.А. Амхадовой и А.С. Кубаеву. За вклад в развитие образовательного и научного потенциала СамГМУ и укрепление двустороннего сотрудничества решением Совета университета от 27.09.2023 и.о. ректора ПГМУ А.С. Благонравовой и профессору ПГМУ О.С. Гилевой присуждено звание «Почетный профессор Самаркандского государственного медицинского университета». В завершение визита в ПГМУ в онлайн- и офлайн-формате была успешно проведена международная научно-практическая конференция стоматологов «Междисциплинарные диалоги в стоматологии», в организации и проведении которой руководители и сотрудники партнерских медицинских вузов приняли непосредственное участие. Около 2000 слушателей из 117 городов России, Узбекистана, Киргизстана, Казахстана, Белоруссии, Болгарии и Молдовы высоко оценили ее образовательный, научный и практический потенциал.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

«Пермский медицинский журнал» является регулярным печатным изданием, в нем публикуются научные работы сотрудников образовательных и научно-исследовательских медицинских учреждений.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Также с октября 2023 г. журнал входит в международную базу данных научной литературы Scopus.

Поступившие статьи могут быть отклонены в случае нарушения установленных правил оформления рукописей.

Принятые к рассмотрению рукописи направляются на рецензирование членам редакционного совета либо внешним рецензентам. Рукописи проходят слепое рецензирование.

Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов. Рукописи не возвращаются. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Журнал рассматривает только результаты исследований, проведенных с соблюдением норм биомедицинской этики и соответствующих стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Надлежащей клинической практики.

В рукописи должны быть отражены все риски (явные и потенциальные), которым подвергались объекты исследования (люди или животные): воздействие химических препаратов (в том числе лекарственных средств), процедур или оборудования и другие ситуации, способные нанести вред здоровью или представлять опасность для жизни объектов исследования. Если в экспериментальном исследовании объектами исследования выступали живые люди или животные, авторы должны отразить в рукописи, что все стадии

исследования проведены в соответствии с законодательством и нормативными документами.

Публикация рукописи платная.

Плагиаг

Недопустимо использование недобросовестного текстуального заимствования и присвоение результатов исследований, не принадлежащих авторам подаваемой рукописи.

Подавая рукопись для рассмотрения в «Пермский медицинский журнал», авторы гарантируют, что данная рукопись не подана в другие издания и не была опубликована ранее, исключением могут быть только тезисы (резюме), размещенные в материалах научной конференции или симпозиума.

Редакция самостоятельно проводит проверку оригинальности статьи, а также выявляет наличие неправомерных заимствований.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСИ

Подготовка рукописи

Допустимый объем страниц: оригинальные исследования – до 10–12, включая таблицы, рисунки и библиографический список; обзоры – до 15, включая библиографический список; клинические наблюдения – до 8, включая библиографический список.

Статья печатается в формате Microsoft Word (ver. 2003, 2010, 2016, 2019), формат *.docx; шрифт – Times New Roman; размер шрифта – 12; абзацный отступ – 1,25; межстрочный интервал – 1,5; поля сверху и снизу – 2 см; справа – 1,5 см, слева – 3 см.

Рукопись в формате Microsoft Word при подаче должна быть представлена одним файлом. Таблицы и рисунки помещать в основной текст после абзаца, в котором они впервые упоминаются.

Статья должна быть написана четко, ясно, без длинного введения и повторений, тщательно выверена автором.

Сокращение слов допускается для повторяющихся в тексте ключевых выражений или для часто употребляемых медицинских терминов, при этом все сокращения должны быть сначала приведены в статье полностью; сокращений не должно быть много (не более 5–6).

Специальные термины следует приводить в русской транскрипции (для оригинальной статьи не более 12 единиц).

Страницы нумеруются последовательно, начиная с титульной.

В качестве иллюстраций принимаются черно-белые фотографии размером 90×120 мм (не более 203×254 мм). Иллюстрации в электронном виде в формате tiff или jpeg должны иметь разрешение 200, 250 или 300 dpi, включаются в файл Word как целый внедренный объект. Графики, диаграммы и векторные рисунки должны быть импортированы как файл EPS. Цветные рисунки конвертируются «редактором журнала» в черно-белое изображение, без дополнительной обработки. В тексте должна быть ссылка на соответствующую таблицу или рисунок.

Нумерация таблиц в порядке первого упоминания; названия таблиц должны быть и располагаться по центру страницы сверху, без абзацного отступа, междустрочный интервал – 1,0. Каждый столбец (колонка) таблицы должен иметь короткий заголовок (в нем могут быть использованы сокращения, аббревиатуры). Разъяснения терминов, аббревиатур поместите в сноске (примечаниях), а не в названии таблиц.

Нумерация рисунков в порядке первого упоминания; названия рисунков должны быть и располагаться по центру страницы снизу, без абзацного отступа, междустрочный интервал – 1,0. Названия и детализированные объяснения должны содержаться в подписях к иллюстрациям, а не на самих иллюстрациях.

Структура рукописи

Рукопись должна включать:

1. Титульную страницу, а именно:

- УДК;
- название статьи (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок);
- инициалы и фамилия(и) автора(ов);

▪ полное официальное название учреждений (без формы собственности), на базе которых выполнено исследование, город и страна.

2. Сведения об авторах. Обязательно указание сведений обо всех авторах в тексте статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подача статьи», а именно:

- фамилия, имя и отчество полностью, научная степень, ученое звание;
- должность и название учреждения, в котором работает данный автор;
- контактная информация для переписки: адрес электронной почты и почтовый адрес места работы;
- личный идентификатор ORCID.

Отдельно необходимо указать автора, ответственного за переписку с редакцией.

За правильность и актуальность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

3. Резюме (аннотацию) объемом до 300 слов.

Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи зарубежному читателю или при публикации его в реферативных изданиях.

Все аббревиатуры в резюме нужно расшифровать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Резюме будет переводиться на английский язык, поэтому текст должен быть точным и кратким. Во избежание искажения основных понятий желательно представить английский текст резюме, который должен быть идентичен русскому тексту.

Резюме оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова».

Резюме обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического наблюдения должно быть представлено в виде разделов: «Цель», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова».

4. Ключевые слова.

От 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

5. Основной текст.

- Делится на разделы с заголовками «Введение», «Цели исследования», «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение», «Выводы».

6. При необходимости – таблицы (не более 5) и рисунки (не более 4) с подписями.

7. Библиографический список / references (не менее 10 источников).

Данные, указанные в пунктах 1 «Титульная страница», 2 «Сведения об авторах», 3 «Резюме» и 4 «Ключевые слова», дублируются на английский язык авторами статьи.

Воспользоваться подготовленными редакцией журнала шаблонами для оформления рукописей:

- Оригинальное исследование
- Клинический случай; обзор

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Библиографический список размещается в конце статьи и составляется не по алфавиту, а по мере упоминания в тексте независимо от языка, на котором дана работа. В источниках следует указывать абсолютно всех авторов статей (сокращение не допускается). Все авторы публикации приводятся в начале описания источника и выделяются курсивом.

Источники на русском языке даются в двух вариантах (кириллицей и латиницей) через «/». Иностранные источники приводятся только на языке оригинала (латиницей).

Ссылки должны быть проверяемыми. Ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

В случае если источник является электронным, после указания всех выходных данных пишут после запятой «available at:» и приводят адрес документа в сети Интернет.

В Библиографическом списке размещаются только научные публикации, имеющие цитирование. Ссылки на документы, не предназначенные для вклада в цитирование, размещаются в постраничных сносках.

Наличие doi или отдельная запись в eLIBRARY (цитирование) у документа – это и является ссылкой для цитирования и указывается в Библиографическом списке рукописи.

Постраничные сноски оформляются в Word через «Ссылки» – «Вставить сноску». Помечаются надстрочными цифрами в тексте.

Перечень источников, которые могут быть добавлены в Библиографический список:

- научные статьи, опубликованные в журналах;
- рекомендации и руководства, опубликованные в журналах;
- книги и монографии, загруженные в eLIBRARY или имеющие карточку в библиотечном каталоге;
- тезисы или материалы конференций, выложенные в eLIBRARY.

Перечень источников, которые не указываются в Библиографическом списке, а размещаются в постраничных сносках:

- диссертации и авторефераты диссертаций;
- патенты и другие задокументированные произведения;
- официальные документы, приказы, федеральные законы, документы ВОЗ;
- рекомендации Минздрава, размещенные на сайте Минздрава;
- ссылки на любые сайты.

References

Транслитерируются только русскоязычные источники через «/» после ссылки на оригинальную публикацию.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, Ф.И.О. авторов, названия журналов, материалов конференций), и из переводных (название публикации).

Транслитерируются *Ф.И.О. авторов, русскоязычные названия источников и названия публикаций* (при отсутствии англоязычного варианта). Название источника выделяется курсивом.

Если у *журнала (сборника)* имеется название на английском языке, то именно оно указывается в References.

Если у источника литературы имеется *название на английском языке*, то именно оно указывается в References.

Название *издательства* следует только транслитерировать. Использование аббревиатур и других сокращений недопустимо.

Названия русских городов следует писать транслитерацией, кроме Москвы и Санкт-Петербурга – эти заимствования приводятся пол-

ностью на английском языке (Moscow, Saint Petersburg).

Список литературы в латинице может готовиться с помощью систем транслитерации свободного доступа (<http://www.translit.ru>). Вручную делать транслитерацию не допускается в целях избегания ошибок.

Примеры оформления литературных источников

Перечень источников, которые могут быть добавлены в Библиографический список

1. Научные статьи:

Фадеев Р.А., Ланина А.Н., Робакидзе Н.С., Ли П.В. Эстетика. Оклюзия. Функция. Идеи XXII съезда ортодонтот России – в жизнь. Ортодонтия 2022; 4 (100): 40–47. / Fadeev R.A., Lanina A.N., Robakidze N.S., Li P.V. Aesthetics. Occlusion. Function. The ideas of the XXII orthodontic congress of Russia come to life. *Ortodontiya* 2022; 4 (100): 40–47 (in Russian).

Sipe J.D., Cohen A.S. Review: history of the amyloid fibril. *J. Struct. Biol.* 2000; 130 (2–3): 88–98. DOI: 10.1006/jsbi.2000.4221

2. Книги и монографии:

Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика 1999; 459. / Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moscow: Praktika 1999; 459 (in Russian).

Fong I.W. Current Trends and Concerns in Infectious Diseases. Cham: Springer Nature Switzerland AG 2020; 330.

3. Тезисы или материалы конференций:

Кузнецов С.В., Кузнецов В.Ф., Хоринко В.П., Кулямин Л.М. Функциональное питание и стресс без дистресса. Материалы научной сессии 2011 года, посвященной 95-летию высшего медицинского образования на Урале и 80-летию Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера. ПГМА им. академика Е.А. Вагнера. Пермь 2011; 108–110. / Kuznetsov S.V., Kuznetsov V.F., Khorinko V.P., Kulyamin L.M. Functional nutrition and stress without distress. *Materialy nauchnoy sessii 2011 goda, posvyashchennoy 95-letiyu vysshego meditsinskogo obrazovaniya na Urale i 80-letiyu Permskoy gosudarstvennoy med-*

itsinskoy akademii imeni akademika E.A. Vagnera. Perm State Medical Academy named after Academician E.A. Wagner. Perm; 2011: 108–110 (in Russian).

Vasdev A., Rho E., Vasdev G. The Anesthesia Considerations in Robotic Mastectomies. International Conference on Cardiology and Cardiac Surgery ICCCS on November 15–16. Kyoto 2023: 200–223.

Перечень источников, которые не указываются в Библиографическом списке, а размещаются в постраничных сносках

1. Диссертации и авторефераты диссертаций: Ахмедов Р.Л. Возрастные, индивидуальные изменения морфологических и морфометрических параметров коры мозжечка у человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2007; 20.

2. Патенты и другие задокументированные произведения:

Clem P.G., Rodriguez M., Voigt J.A., Ashley C.S. Patent U.S. 6,231,666; 2001.

3. Официальные документы, приказы, федеральные законы, документы ВОЗ:

Рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у детей. Всемирная организация здравоохранения. Женева 2022; 45.

О предупреждении распространения туберкулеза: ФЗ от 18.06.2001 № 77 (ред. от 18.07.2011). М.: Кремль 2001.

4. Рекомендации Минздрава, размещенные на сайте Минздрава:

Методические рекомендации для руководителей медицинских организаций первичного звена здравоохранения. Драпкина О.М., Концевая А.В., Иванова Е.С. [и др.]; ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. М. 2021; 129 (опубл. 21.09.2021 г. МЗРФ).

5. Ссылки на любые сайты:

Симптомы коронавируса у человека. Доктор, available at: <https://www.kp.ru/doctor/bolezni/simptomu-koronavirusa-u-cheloveka/>

Ответственность авторов за использование источников

Авторы рукописи берут на себя ответственность за проверку Библиографического списка и постраничных ссылок на наличие в них публикаций тех авторов, которые могут быть признаны иноагентами.

В случае если такой источник присутствует в рукописи, авторы обязаны ставить предупреждение об этом.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

При передаче рукописи в редакцию на рассмотрение, авторам необходимо согласиться со всеми следующими пунктами. Рукопись может быть возвращена авторам, если она этим пунктам не соответствует.

- Эта статья не была раньше опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (иначе объясните это в Примечаниях для Редактора).

- Вместе со статьей в редакцию передаются все необходимые сопроводительные документы (скан-копии).

Статью и сопроводительные документы (скан-копии) можно загрузить на сайт Пермского медицинского журнала через личный кабинет автора.

К тексту статьи необходимо приложить следующие сопроводительные документы:

1. Сопроводительное письмо, включающее: направление от учреждения с визой руководителя, заверенное печатями и подписями всех авторов статьи; Ф. И. О. (полностью), адрес и телефон (мобильный) автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения корректуры (верстки) (скачать образец)

В сопроводительном письме авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, а также что статья не была опубликована ранее.

Примеры потенциальных конфликтов интересов, подлежащих раскрытию:

- автор или учреждение, в котором автор работает, получали платежи или услуги от третьей стороны (правительственные, коммерческие, частные фонды и др.), для любого аспекта направленной в журнал статьи (включая гранты, дизайн исследования, мониторинг данных, подготовка рукописи, статистический анализ и др.);

- финансовая поддержка, не связанная с направленной в журнал статьей, но существенная для раскрытия (работа по договору, консульти-

рование, наличие акционерной собственности, получение гонораров, предоставление экспертных заключений);

- патентная заявка или зарегистрированный патент на результаты исследования (авторское право и др.);

- другая деятельность или связи, которые, по мнению читателей, могут повлиять на направленную в журнал статью.

2. Экспертное заключение о возможности опубликования материалов в открытой печати, выданное экспертной комиссией вуза, заверенное печатями и подписями всех членов комиссии.

3. Информация об утверждении протокола исследования в этическом комитете с обязательным указанием названия комитета и организации, при котором комитет создан, даты и номера протокола заседания, на котором проведение исследования было одобрено.

Редакция вправе потребовать от авторского коллектива заверенные копии соответствующих протоколов.

В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие. Авторы несут ответственность за то, что в рукописи никаким образом не раскрывается личность участников исследования или клинического наблюдения. Авторам следует удостовериться, что по представленным в рукописи данным идентифицировать объекты исследования невозможно.

ПОРЯДОК ПРИЕМА РУКОПИСЕЙ

Первичная проверка рукописей

Все направленные в редакцию журнала рукописи регистрируются. В течение одного месяца с момента поступления материалов происходит их первичное рассмотрение на предмет соответствия тематике журнала и установленным требованиям к оформлению и качеству, а также комплектности.

Рукопись научной статьи может быть отклонена в следующих случаях:

- рукопись не соответствует содержательнотематическому профилю журнала;

- рукопись полностью не соответствует требованиям к оформлению и комплектности;

- рукопись соответствует формальным требованиям, но явно не отвечает основным содержательным критериям, предъявляемым к научным публикациям; не соответствует уровню научного журнала и не способствует поддержанию высокого научного уровня журнала;

- рукопись не соответствует критериям оригинальности.

Редакция информирует авторов о результатах первичного рассмотрения материалов, в том числе об отклонении рукописи.

Редакция журнала не хранит не принятые к публикации рукописи.

Рукопись научной статьи направляется автору на доработку в случае, если она не соответствует формальным требованиям к оформлению и комплектности, но отвечает основным содержательным критериям. Редакция журнала может запросить у автора недостающие материалы или рекомендовать привести рукопись в соответствие с требованиями к оформлению.

Мониторинг оригинальности рукописи

Мониторинг оригинальности статьи, а также выявление неправомерных заимствований осуществляется с помощью системы «Антиплагиат». Редакция журнала не публикует статьи с оригинальностью текста менее 75 %, для обзорных статей – менее 65 %, для клинического случая – менее 85 %. Исключение составляют заимствования из публикаций автора статьи, которые описывают научные результаты, полученные и опубликованные ранее в других научных изданиях; в этом случае обязательна ссылка на ранее изданные автором научной статьи материалы (самоцитирование – не более 10 %).

Проверка проводится без включения списка литературы и сведений об авторах для наиболее точного выявления неправомерных заимствований.

В случае несоответствия оригинальности для публикации рукопись научной статьи направляется автору на доработку. Возможность доработать рукопись на предмет наличия неправомерных заимствований автору предоставляется два раза.

При условии соответствия рукописи содержательно-тематическому профилю журнала и предъявляемым редакцией требованиям к оформлению, качеству, комплектности и оригинальности статьи она включается в редакционный цикл с последующим направлением на рецензирование.

Научное рецензирование

Рецензирование научных статей осуществляется в целях отбора наиболее ценных и перспективных научных статей, представляющих новые, оригинальные результаты или методы исследования, актуальные на современном этапе развития медицины. Содействие актуальным исследованиям производится посредством оценки научных статей высококвалифицированными экспертами.

Рецензированию подлежат все представленные для публикации и принятые к рассмотрению материалы. Для соблюдения конфиденциальности и «чистой» проверки проводится двойное слепое рецензирование.

Рецензентами могут быть как члены редакционного совета, так и внешние эксперты. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов.

Сроки первичного научного рецензирования – до двух месяцев. Рецензия научной статьи, требующей доработки, отправляется автору; срок ожидания ответа от автора на замечания рецензента – не более двух недель. Затем статья отправляется на повторное рецензирование. Рукопись, требующая доработки по замечаниям рецензента, может быть исправлена дважды.

Отрицательная рецензия отправляется автору без возможности вторичной доработки, отправки и публикации рукописи.

Оплата рукописи

Оплата публикации рукописи производится автором после получения положительной рецензии. Для того чтобы это сделать, автору необходимо дождаться письма на электронную почту с ответом от редакции.

Стоимость публикации – 20 000 рублей.

Стоимость публикации для профессорско-преподавательского состава ФГБОУ ВО «Перм-

ский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (только авторы, представляющие университет, без соавторов – представителей других организаций) – 10 000 рублей.

Статьи аспирантов ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России в моноавторстве публикуются бесплатно.

Оплата публикации не гарантирует публикацию рукописи без очереди.

Автор может заказать перевод статьи на английский язык. Оплата производится в частном порядке с дополнительным договором об оплате. Стоимость перевода рассчитывается индивидуально (от объема статьи).

Сроки публикации рукописи

Срочность публикации материалов, принятых к печати, авторам не гарантируется. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом журнала и может зависеть от тематики номера.

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2024. Т. ХLI. № 1

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 28.02.2024. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 18,58. Тираж 50 экз. Заказ № 030.
Свободная цена.

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.