

ISSN 0368-4814 (Print)
ISSN 2587-9359 (Online)

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

TOM
CIII

2
2022



Казанский мед. ж., 2022, 103, 2, 177–352

kazanmedjournal.ru

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор

Проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместитель главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Ильсеяр Рашитовна Талипова; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агълямовна Вагизова

VOLUME
103

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 2
March–
April
2022

Eco-Vector
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief

Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniyatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Ilseyar R. Talipova — Translator; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Accountant

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: Eco-Vector

Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

Теоретическая и клиническая медицина

Мусихина Н.А., Теплоухова А.И., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Бессонов И.С., Гапон Л.И. (г. Томск) Проспективное 5-летнее наблюдение за пациентами, перенёсшими острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство	181
Гаджиева Ф.Р. (г. Баку) Прогнозирование развития воспалительных осложнений в послеродовом периоде	188
Хасанова Г.Р., Аглиуллин Д.Р., Абдулаева Э.А., Кузьмин Н.Д., Каримов А.У., Аглиуллина С.Т. (г. Казань) Связь уровня стресса с развитием центральной серозной хориоретинопатии	195
Карташев А.В., Чиркин В.Ю., Ильин Н.В., Войтенков В.Б., Виноградова Ю.Н. (г. Санкт-Петербург, г. Москва) Значение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции при проведении лучевой терапии	202
Носарева О.Л., Помогаева А.П., Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Карпов Р.М. (г. Томск) Биохимические маркёры степени тяжести и возникновения негладкого течения псевдотуберкулёза у детей	211

Обзоры

Булычёва И.А., Кондратьева К.А., Якупова Г.Р., Локоткова А.И., Мамкеев Э.Х., Мазитов М.Р. (г. Казань) Эпидемиологический надзор за инфекциями области хирургического вмешательства при эндопротезировании крупных суставов	221
Галютдинов Г.С., Ибрагимова К.Р., Галеева Ш.Ш. (г. Казань, г. Альметьевск) Возможности метода чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий	230
Скрябин Е.Г. (г. Тюмень) Спондилоптоз у пациентов детского, подросткового и юношеского возраста	241
Чаулин А.М. (г. Самара) Возможные патофизиологические механизмы повышения уровней сердечных тропонинов в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии	250
Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В., Шошина О.В. (г. Оренбург) Металло-лигандные формы железа и цинка в организме	259

Социальная гигиена и организация здравоохранения

Майстренко Д.Н., Манихас А.Г., Чернобровкина А.Е., Цивьян Б.Л., Гладышев Д.В. (г. Санкт-Петербург) Результативность диспансерного наблюдения при раке яичника	269
Линниченко Ю.В., Шулаев А.В., Коновалов О.Е. (г. Москва, г. Казань) К вопросу о совершенствовании организации медико-социального обеспечения людей пожилого и старческого возраста	278
Садыков М.Н., Зиятдинов В.Б., Решетникова И.Д., Хакимов Н.М., Лопушов Д.В., Исаева Г.Ш. (г. Казань) Особенности формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у сотрудников медицинских организаций в период распространения COVID-19	285

Клинические наблюдения

Гостев В.Н., Богданов С.Б., Харина Ю.Н., Арефьев И.Ю. (г. Нижний Новгород, г. Краснодар) Опыт лечения критического термического поражения в педиатрической практике	296
---	-----

Обмен клиническим опытом

Надеев А.П., Кривошеев А.Б., Пахомова А.Е., Травин М.А., Пахомова Е.Е. (г. Новосибирск) Анализ собственных наблюдений летальных исходов висцерального сифилиса	302
--	-----

CONTENT

Theoretical and clinical medicine

Musikhina N.A., Teploukhova A.I., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Bessonov I.S., Gapon L.I. (Tomsk) Prospective 5-year follow-up of patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention	181
Gadzhieva F.R. (Baku) Prediction of the development of inflammatory complications in the postpartum period	188
Khasanova G.R., Agliullin D.R., Abdulaeva E.A., Kuzmin N.D., Karimov A.U., Agliullina S.T. (Kazan) The association of stress level with the central serous chorioretinopathy development	195
Kartashev A.V., Chirkin V.Yu., Ilyin N.V., Voitenkov V.B., Vinogradova Yu.N. (St. Petersburg, Moscow) Significance of diagnostic transcranial magnetic stimulation during radiotherapy	202
Nosareva O.L., Pomogaeva A.P., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Karpov R.M. (Tomsk) Biochemical markers of the severity and occurrence of non-smooth course of pseudotuberculosis in children	211

Reviews

Bulycheva I.A., Kondratieva K.A., Yakupova G.R., Lokotkova A.L., Mamkeev E.Kh., Mazitov M.R. (Kazan) Epidemiological surveillance of surgical site infections in large joint replacement	221
Galyautdinov G.S., Ibragimova K.R., Galeeva Sh.Sh. (Kazan, Almetievsk) Capabilities of transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation	230
Skryabin E.G. (Tyumen) Spondyloptosis in children, adolescents and youth age patients	241
Chaulin A.M. (Samara) Possible pathophysiological mechanisms of cardiac troponin level elevations in blood serum and urine in arterial hypertension	250
Notova S.V., Kazakova T.V., Marshinskaya O.V., Shoshina O.V. (Orenburg) Metal-ligand forms of iron and zinc in the human body	259

Social hygiene and healthcare organization

Maystrenko D.N., Manikhas A.G., Chernobrovkina A.E., Tsivyan B.L., Gladyshev D.V. (St. Petersburg) The effectiveness of regular medical check-up for ovarian cancer patients	269
Linnichenko Yu.V., Shulaev A.V., Konovalov O.E. (Moscow, Kazan) On the issue of improving the organization of medical and social support for the elderly and senile people	278
Sadikov M.N., Ziatdinov V.B., Reshetnikova I.D., Khakimov N.M., Lopushov D.V., Isaeva G.Sh. (Kazan) Features of the population immunity to SARS-CoV-2 development in staff members of medical organizations during the spread of COVID-19	285

Clinical observations

Gostev V.N., Bogdanov S.B., Harina Yu.N., Arefyev I.Yu. (Nizhny Novgorod, Krasnodar) The experience of critical burn injury treatment in pediatric practice	296
---	-----

Clinical experiences

Nadeev A.P., Krivosheev A.B., Pakhomova A.E., Travin M.A., Pakhomova E.E. (Novosibirsk) Analysis of own observations of visceral syphilis lethal outcomes	302
---	-----

<i>Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Измайлов А.Г., Лукоянычев Е.Е., Ротков А.И., Куранов А.А., Колошеин Н.А., Мезинов А.В., Симонов А.С., Самарин Е.В. (г. Нижний Новгород, г. Казань) Дифференцированный подход к выбору хирургической тактики в лечении пострадавших с укушенными ранами</i>	309	<i>Izmaylov S.G., Leontev A.E., Izmaylov A.G., Lukoyanichev E.E., Rotkov A.I., Kuranov A.A., Koloshein N.A., Mezinov A.V., Simonov A.S., Samarin E.V. (Nizhny Novgorod, Kazan) Differentiated approach to the surgical tactics choice in the treatment of patients with bite wounds</i>	
<i>Саяпова Д.Р., Зубков А.Ю., Ибрагимов Т.М. (г. Казань) Комплексный подход к лечению хронического рецидивирующего цистита</i>	317	<i>Sayapova D.R., Zubkov A.Yu., Ibragimov T.M. (Kazan) A complex approach to the chronic recurrent cystitis treatment</i>	
<i>История медицины</i>		<i>History of medicine</i>	
<i>Созинов А.С., Менделевич В.Д., Митрофанов И.А. (г. Казань) История назначения В.М. Бехтерева в Императорский Казанский университет</i>	324	<i>Sozinov A.S., Mendelevich V.D., Mitrofanov I.A. (Kazan) The history of the appointment of V.M. Bekhterev to the Imperial Kazan University</i>	
<i>Конференции</i>		<i>Conferences</i>	
<i>Ксембаев С.С., Торгашова О.Е. (г. Казань) Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Зубочелюстной тренинг в стоматологической практике: результаты и перспективы»</i>	334	<i>Ksembaev S.S., Torgashova O.E. (Kazan) Interregional scientific and practical online conference "Dental training in dental practice: results and prospects"</i>	
<i>Резюме Кокрейнских обзоров</i>		<i>Cochrane Review Summaries</i>	
<i>Комбинации пероральных антигистаминных, противоотечных и обезболивающих средств при простуде</i>	338	<i>Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold</i>	
<i>Диеты с низким содержанием углеводов или сбалансированные углеводные диеты: что лучше подходит для снижения веса и риска сердечно-сосудистых заболеваний</i>	340	<i>Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk</i>	
<i>По страницам «Казанского медицинского журнала»</i>		<i>Through the pages of "Kazan Medical Journal"</i>	
<i>Репринт статьи В.Е. Адамюк, опубликованной в «Казанском медицинском журнале» 100 лет назад</i>	342	<i>Reprint of an article by V.E. Adamyuk, published in the Kazan Medical Journal 100 years ago</i>	

Проспективное 5-летнее наблюдение за пациентами, перенёсшими острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство

Н.А. Мусихина*, А.И. Теплоухова, Т.И. Петелина,
Е.А. Горбатенко, И.С. Бессонов, Л.И. Гапон

Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, г. Томск, Россия

Реферат

Актуальность. Изучение предикторов, негативно влияющих на отдалённый прогноз пациентов с острым коронарным синдромом, позволяет повысить эффективность мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Цель. Определить факторы, оказавшие негативное влияние на 5-летнюю выживаемость, у пациентов, перенёсших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство.

Материал и методы исследования. Включены 135 пациентов с острым коронарным синдромом, вошедших в «Регистр чрескожных коронарных вмешательств» в 2012–2013 гг. на базе Тюменского кардиологического центра — филиала Томского научно-исследовательского института кардиологии Российской академии наук. Через 12 и 60 мес оценивали клинический статус пациентов и проводимую медикаментозную терапию, проводили обследование, включающее эхокардиографию ультразвуковым сканером, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления по стандартной методике. Лабораторные исследования включали общий и биохимический анализы крови. Для определения факторов, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом, использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера с использованием логрангового критерия (Log-rank test).

Результаты. Через 1 год только три четверти пациентов продолжили рекомендованную медикаментозную терапию, подобная тенденция сохранилась и через 5 лет наблюдения. Увеличилось количество пациентов без какой-либо антитромбоцитарной терапии с 19,9% через 12 мес до 29,7% через 60 мес. Общая выживаемость через 1 год составила 97,1%, через 5 лет — 86,7%. Риск смерти возрастал при наличии хронической болезни почек (отношение рисков 15,1; 95% доверительный интервал 4,30–52,93; $p=0,001$); сахарного диабета 2-го типа (отношение рисков 3,67; 95% доверительный интервал 1,18–11,43; $p=0,025$), инсульта в анамнезе (отношение рисков 9,07; 95% доверительный интервал 1,85–44,60; $p=0,007$), у пациентов с частотой сердечных сокращений >80 в минуту (отношение рисков 4,3; 95% доверительный интервал 1,51–12,26; $p=0,006$) и при пульсовом давлении ≥ 60 мм рт.ст. (отношение рисков 4,68; 95% доверительный интервал 1,60–13,72; $p=0,005$).

Вывод. Предикторами, оказавшими влияние на 5-летнюю выживаемость пациентов после острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства, были хроническая болезнь почек, сахарный диабет, инсульт в анамнезе, высокое пульсовое давление и увеличение частоты сердечных сокращений более 80 в минуту.

Ключевые слова: регистр острого коронарного синдрома, чрескожное коронарное вмешательство, предикторы 5-летней выживаемости.

Для цитирования: Мусихина Н.А., Теплоухова А.И., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Бессонов И.С., Гапон Л.И. Проспективное 5-летнее наблюдение за пациентами, перенёсшими острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):181–187. DOI: 10.17816/KMJ2022-181.

*Для переписки: musihina@infarkta.net

Поступила 10.09.2021; принята в печать 11.10.2021;
опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. CC BY-NC-ND 4.0 International

*For correspondence: musihina@infarkta.net

Submitted 10.09.2021; accepted 11.10.2021;
published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. CC BY-NC-ND 4.0 International

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-181

Prospective 5-year follow-up of patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention

N.A. Musikhina*, A.I. Teploukhova, T.I. Petelina, E.A. Gorbatenko, I.S. Bessonov, L.I. Gapon

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract**Background.** The study of predictors that negatively affect the long-term prognosis of patients with an increased risk of coronary syndrome can improve the effectiveness of measures for the secondary prevention of cardiovascular events.**Aim.** To determine the factors that have a negative impact on 5-year survival in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention.**Material and methods.** 135 patients with acute coronary syndrome enrolled in the “Register of percutaneous coronary interventions” in 2012–2013 at the Tyumen Cardiology Center, a branch of the Tomsk Research Institute of Cardiology of the Russian Academy of Sciences, were included in the study. After 12 and 60 months, the clinical status of patients and ongoing drug therapy were evaluated, and an examination including echocardiography with an ultrasound scanner, daily monitoring of the electrocardiogram and standard blood pressure measuring was performed. Laboratory studies included general and biochemical blood tests. To calculate the factors associated with poor prognosis, a Cox proportional hazards regression model with stepwise inclusion was used. Survival was assessed by the Kaplan–Meier method using the Log-rank test (logarithmic test).**Results.** After 1 year, only three-quarters of patients continued the recommended drug therapy, a similar trend continued after 5 years of follow-up. The number of patients without any antiplatelet therapy increased from 19.9% after 12 months to 29.7% after 60 months. Overall survival after 1 year was 97.1%, after 5 years — 86.7%. The risk of death increased in the presence of chronic kidney disease (risk ratio 15.1; 95% confidence interval 4.30–52.93; $p=0.001$); type 2 diabetes mellitus (risk ratio 3.67; 95% confidence interval 1.18–11.43; $p=0.025$), history of stroke (risk ratio 9.07; 95% confidence interval 1.85–44.60; $p=0.007$), in patients with a heart rate >80 beats per minute [risk ratio 4.3; (95% confidence interval 1.51–12.26; $p=0.006$) and at pulse pressure ≥ 60 mm Hg (risk ratio 4.68; 95% confidence interval 1.60–13.72; $p=0.005$).**Conclusion.** The predictors that influenced the 5-year survival of patients after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention were chronic kidney disease, diabetes mellitus, a history of stroke, high pulse pressure, and increased heart rate of more than 80 beats per minute.**Keywords:** acute coronary syndrome register, percutaneous coronary intervention, predictors of 5-year survival.**For citation:** Musikhina NA, Teploukhova AI, Petelina TI, Gorbatenko EA, Bessonov IS, Gapon LI. Prospective 5-year follow-up of patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):181–187. DOI: 10.17816/KMJ2022-181.**Актуальность**

Снижение смертности от острого коронарного синдрома (ОКС) — важная медико-социальная проблема. В последнее время регистрируют положительную динамику отдалённой выживаемости пациентов, перенёсших ОКС, за счёт доступности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение сердечно-сосудистых событий [1, 2]. Важную роль отводят сохранению приверженности пациентов к лечению. Определение предикторов выживаемости позволяет повысить эффективность вторичной профилактики и оказания медицинской помощи пациентам с ОКС.

Существующие в нашей стране регистровые исследования ОКС представлены в ограниченном количестве и в основном изучают особенности госпитального этапа лечения. Только

единичные регистры оценивают 5-летнюю выживаемость, а также изучают факторы, определяющие отдалённый прогноз у данной категории пациентов [3, 4]. Результаты оценки факторов, влияющих на прогноз пациентов, перенёсших ОКС, часто разнятся. Причиной тому могут быть различие региональных особенностей факторов риска и коморбидности, различие в методах лечения и реваскуляризации инфаркт-связанной артерии.

Цель

Определить факторы, оказавшие негативное влияние на 5-летнюю выживаемость, у пациентов, перенёсших ОКС и ЧКВ.

Материал и методы исследования

В анализ вошли 135 пациентов с ОКС, включённых в «Регистр чрескожных коронарных

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика включённых в регистр пациентов

Показатель	n=135	
	При включении в регистр, n (%)	Выжили/умерли, n
Мужчины	88 (64,7)	78/10
Курение	83 (61,0)	73/10
Ожирение	61 (44,9)	53/8
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	47 (34,6)	42/5
Инфаркт миокарда в анамнезе	21 (15,4)	19/2
Инсульт в анамнезе	5 (3,7)	3/2
Артериальная гипертензия	121 (89)	105/16
Сахарный диабет 2-го типа	28 (20,6)	23/5
Хроническая болезнь почек 3–5-й стадии	10 (7,4)	6/4
Пациенты с частотой сердечных сокращений >80 в минуту	47 (34,8)	36/11
Пациенты с пульсовым артериальным давлением >60 мм рт.ст.	52 (38,5)	41/11

Примечание: n — количество пациентов; % — от общего числа пациентов, включённых в регистр.

вмешательств», в период с октября 2012 г. по ноябрь 2013 г. (табл. 1) на базе Тюменского кардиологического центра — филиала Томского научно-исследовательского института кардиологии Российской академии наук. Протокол исследования одобрен этическим комитетом учреждения, протокол №63 от 21.05.2012.

У 74 (54,8%) человек диагностирован ОКС с подъёмом сегмента ST, у 61 (45,2%) пациента — ОКС без подъёма сегмента ST. Всем пациентам была проведена ангиопластика коронарных артерий со стентированием.

Время от начала болевого синдрома до ЧКВ у пациентов при ОКС с подъёмом сегмента ST составило 245,0 [165,0; 371,0] мин, у 11 (18,0%) пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST и показаниями к неотложной инвазивной тактике лечения — 331,5 [260,0; 460,0] мин. У 3 (4,9%) человек с ОКС без подъёма сегмента ST ЧКВ проведено в первые 24 ч, у 47 (77,1%) — в пределах 24–72 ч.

Через 1 год и через 5 лет оценивали клинический статус пациентов и проводимую медикаментозную терапию. При включении в регистр средний возраст пациентов составил 60,1±9,54 года, артериальное давление — 137,93±26,11/82,91±15,60 мм рт.ст., пульсовое артериальное давление (ПАД) — 54,85±15,82 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 77,18±19,6 в минуту.

Распределение непрерывных данных проверяли критерием Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при

распределении, отличном от нормального, — в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25%; 75%]). Вероятность выживания в течение 5 лет среди пациентов, перенёсших ОКС и ЧКВ, оценивали методом Каплана–Мейера с использованием логрангового критерия (Log-rank test). Для определения факторов, ассоциирующихся с выживаемостью и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде, использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением и оценкой риска развития событий — отношение рисков (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. При выписке из стационара всем пациентам была рекомендована оптимальная медикаментозная терапия (табл. 2). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что через 12 мес только три четверти пациентов продолжили принимать β-адреноблокаторы, статины и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Подобная тенденция сохранилась и через 5 лет наблюдения, увеличилось количество не принимавших антитромбоцитарные препараты пациентов с 19,9% через 12 мес до 29,7% через 60 мес.

Общая выживаемость через 12 мес составила 97,1%, через 60 мес — 86,7% (рис. 1). Доля умерших от сердечно-сосудистых заболеваний составила 66,7%. Значимое снижение выживаемости отмечено у пациентов в группах с хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом 2-го типа, перенесённым инсультом и нарушением гемодинамических параметров в виде ЧСС >80 в минуту и ПАД >60 мм рт.ст.

Таблица 2. Терапия пациентов за период наблюдения

Группа препаратов	До поступления в стационар, %	Выписка из стационара, %	12 мес, %	60 мес, %
Ацетилсалициловая кислота	24,2	98,2	83,2	70,3
Блокаторы P2Y ₁₂ (клопидогрел/тикагрелор)	6,7 (6,7/0)	98,5 (87,5/11,0)	88,5 (78,6/9,9)	11,0 (9,3/1,7)
Статины	11,9	99,1	79,4	74,6
β-Адреноблокаторы	23,0	97,3	73,6	71,9
Ингибиторы РАС	36,7 (27,1/9,6)	99,1 (84,4/14,7)	73,6 (54,7/18,9)	77,1 (48,8/28,3)

Примечание: % — от общего числа пациентов, включённых в регистр. РАС — ренин-ангиотензиновая система.

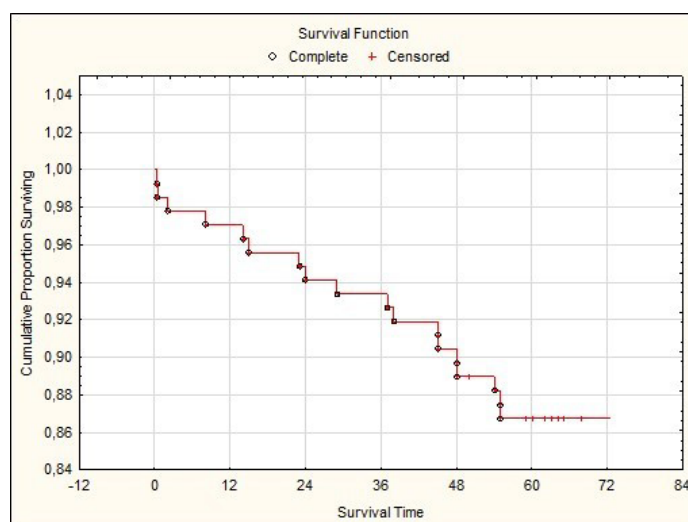


Рис. 1. Выживаемость пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе в течение 60 мес наблюдения.

При анализе 5-летней выживаемости в этих группах методом Каплана–Мейера у пациентов с ХБП выживаемость составила 42,7 против 89,1% без ХБП ($p < 0,001$). Такая же динамика зарегистрирована у пациентов с сахарным диабетом в сравнении с пациентами без диабета (73,7 против 88,9%; $p = 0,045$). Оказали влияние на выживаемость перенесённые ранее инсульты (33,4 против 83,9%; $p = 0,007$), ЧСС > 80 в минуту (76,6 против 92,0% у пациентов с ЧСС < 80 в минуту, $p = 0,013$) и ПАД > 60 мм рт.ст. (78,8 против 91,5%, $p = 0,027$).

Согласно регрессионному анализу Кокса в исследуемой группе риск смерти возрастал при увеличении ЧСС > 80 в минуту и ПАД > 60 мм рт.ст. Относительный риск неблагоприятного прогноза был выше у пациентов с сахарным диабетом, ХБП 3–5-й стадии и при наличии инсульта в анамнезе (рис. 2).

Обсуждение

В нашем регистре обращает на себя внимание достаточно высокий уровень приверженности пациентов к приёму лекарственных препаратов, особенно к концу первого года наблюдения, но влияния приверженности к терапии на

выживаемость в течение 5 лет нами не зарегистрировано.

Частота коморбидной патологии среди пациентов, вошедших в исследование, была сопоставима с данным в других исследованиях [1, 3]. Исключение составили пациенты с ХБП (7,4%): в других регистрах скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² встречалась у 30–40% пациентов с ОКС и ассоциировалась с худшим прогнозом и высоким риском госпитальных осложнений [5]. Наличие в анамнезе инсульта — предиктор смертности у пациентов с инфарктом миокарда через 3 года наблюдения [6].

Полученные результаты перекликаются с исследованием Д.А. Швеца и соавт., в котором наибольший вклад в риск летального исхода внесли инсульт в анамнезе и 3-я стадия ХБП наряду с возрастом, перенесённым ранее инфарктом миокарда и отсутствием ЧКВ [7]. Наши результаты подтвердили данные литературы о том, что сахарный диабет — фактор, увеличивающий смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на своевременную реваскуляризацию и оптимальную терапию [8].

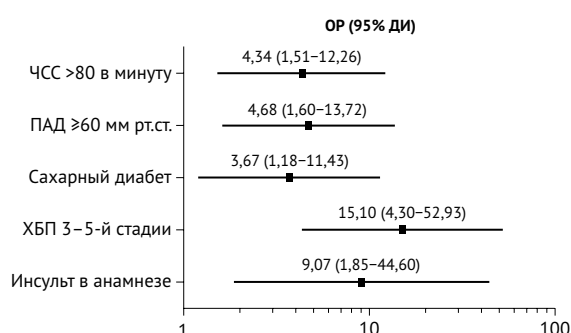


Рис. 2. Риск смертельных событий у пациентов после острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства в течение 60 мес наблюдения; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление; ХБП — хроническая болезнь почек

Артериальную гипертензию регистрировали в 89% случаев, что соответствует средним показателям в других регистрах [1, 5]. Значение избыточного ПАД вместе с распространённостью изолированной систолической артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, ассоциируется с повышенной жёсткостью сосудистой стенки [9]. И на сегодняшний день ПАД ≥ 60 мм рт.ст. рассматривают как маркёр поражения сосудов у пациентов с артериальной гипертензией в старшей возрастной группе (≥ 60 лет), а изолированная систолическая артериальная гипертензия независимо ассоциирована с риском сердечно-сосудистой смертности [10, 11]. Изменение гемодинамики при изолированной систолической артериальной гипертензии (увеличение ПАД) может провоцировать эпизоды ишемии на уровне периферических органов и ведёт к возрастанию постнагрузки на левый желудочек.

Во многих исследованиях выявлена связь повышенной ЧСС с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от всех причин [12, 13]. У пациентов с ишемической болезнью сердца ЧСС в покое, будучи индикатором повышенной активности симпатической нервной системы, служит независимым предиктором их выживаемости. Так, у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, получавших первичное ЧКВ и оптимальную медикаментозную терапию, ЧСС при выписке была важным предиктором смертности при наблюдении до 4 лет [14]. В нашем исследовании подтверждено негативное влияние повышенной ЧСС на 5-летнюю выживаемость у пациентов после ОКС и ЧКВ.

На основе анализа данных Тюменского регистра мы изучили региональные особенности

факторов риска и коморбидности у пациентов после ОКС и ЧКВ, которые подтвердили уже известные данные о взаимообусловленности патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, о значительном вкладе в снижение выживаемости нарушений углеводного обмена, а также о влиянии на прогноз таких параметров гемодинамики, как ЧСС и ПАД.

Вывод

По данным регистрового исследования предикторами, оказавшими влияние на 5-летнюю выживаемость пациентов после острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства, были хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, инсульт в анамнезе, высокое пульсовое артериальное давление и увеличение частоты сердечных сокращений более 80 в минуту.

Участие авторов. Н.А.М. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; А.И.Т. — сбор и обработка материалов, диагностические исследования; Т.И.П. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы; Е.А.Г. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; И.С.Б. — анализ полученных данных, хирургическое лечение; Л.И.Г. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Патогенетические аспекты развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности; пути оптимизации диагностики, лечения и профилактики», номер регистрации 1221040103246-4 от 2021 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Ограничение исследования. В исследование вошло малое количество наблюдений пациентов с инсультом в анамнезе. Дальнейший анализ всех включённых в регистр пациентов с ОКС (всего 262 пациента) позволит более полно аргументировать полученные данные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engström T, Grande P, Saunamäki K, Jørgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2101–2108. DOI:10.1016/j.jacc.2014.08.037.
2. Schiele F, Puymirat E, Jean Ferrières J, Simon T, Fox KA, Eikelboom J, Danchin N. FAST-MI investigators The FAST-MI 2005-2010-2015 registries in the light

of the COMPASS trial: The COMPASS criteria applied to a post-MI population. *Int J Cardiol.* 2019;278:7–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.138.

3. Малай Л.Н., Давидович И.М. Хабаровский регистр острого инфаркта миокарда: анализ отдалённых исходов и приверженности к длительной медикаментозной терапии. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2017;2:43–49. [Malay LN, Davidovich IM. Khabarovsk Register of Acute Myocardial Infarction: analysis of long-term outcomes and adherence to long-term drug therapy. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2017;2:43–49. (In Russ.)]

4. Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Александренко В.А., Кондратьев М.Ю., Аптекарь В.Д., Гарганеева А.А. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учётом приверженности лечению. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2020;7:431–436. [Kuzheleva EA, Fedyunina VA, Aleksandrenko VA, Kondrat'ev MYu, Aptekar' VD, Garganeeva AA. Prediction of adverse cardiovascular events in the post-infarction period, taking into account treatment compliance. *Russkij medicinskij zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2020;7:431–436. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-431-436.

5. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med.* 2010;268(1):40–49.

6. Каширина И.Л., Фирюлина М.А., Гафанович Е.Я. Анализ значимости предикторов выживаемости после инфаркта миокарда с помощью метода Каплана–Мейера. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии. Научный журнал.* 2019;7(1):7–20. [Kashirina IL, Firyulina MA, Gafanovich EYa. Analysis of the significance of predictors of survival after myocardial infarction using the Kaplan–Meyer method. *Modelirovanie, optimizatsiya i informatsionnye tekhnologii. Nauchnyy zhurnal.* 2019;7(1):7–20. (In Russ.)]. DOI: 10.26102/2310-6018/2019.24.1.007.

7. Шве́ц Д.А., Карасёв А.Ю., Смоляков М.В., Поветкин С.В., Вишневский В.И. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесённого острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3645. [Shvets DA, Karasev AYU, Smolyakov MV, Povetkin SV, Vishnevskiy VI. Neural network analysis of predictors of lethal risk in patients after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3645. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3645.

8. He D, Zhang X, Chen S, Dai C, Wu Q, Zhou Y, Jin Z, Wu S, Zhu Y. Dynamic changes of metabolic syndrome alter the risks of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Evidence from a prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:706999. DOI: 10.3389/fcvm.2021.706999.

9. Filipovský J. Arterial hypertension in the elderly. *Vnitř Lek.* 2018;64(11):987–992.

10. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачёва О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boytsov SA, Vavilova TV, Villeval'de SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinshteyn YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebieridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oshchepkova EV, Ratova LG, Skibitskiy VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shal'nova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevskiy SN. Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

11. Li Y, Wei FF, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Ohkubo T, Jeppesen J, Gu YM, Torp-Pedersen C, Dolan E, Liu YP, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecja-Jaszcz K, Mena L, Maestre GE, Filipovský J, Imai Y, O'Brien E, Wang JG, Staessen JA. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation.* 2014;130(6):466–474.

12. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G, Inoue T, Jelakovic B, Jensen MT, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Parati G, Pauletto P, Stella A, Zanchetti AJ. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2016;34(5):813–821. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000865.

13. Aune D, Sen A, O'Hartaigh B, Janszky I, Romundstad PR, Tonstad S, Vatten LJ. Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality — A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(6):504–517. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.04.004.

14. Antoni ML, Boden H, Delgado V, Boersma E, Fox K, Schali J, Bax JJ. Relationship between discharge heart rate and mortality in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2012;33(1):96–102. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr293.

Сведения об авторах

Мусихина Наталья Алексеевна, канд. мед. наук, зав. отд., отделение неотложной кардиологии, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; musihina@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Теплоухова Алина Игоревна, мл. науч. сотр., зав. отд., клиническое отделение №1, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; teploukhova@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7268-3467>

Петелина Татьяна Ивановна, докт. мед. наук, зам. директора по научной работе, вед. науч. сотр., отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; petelina@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Горбатенко Елена Александровна, мл. науч. сотр., лаборатория инструментальной диагностики, научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; gorbatenko@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>

Бессонов Иван Сергеевич, канд. мед. наук, зав. лаб., лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; IvanBessnv@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0578-5962>

Гапон Людмила Ивановна, докт. мед. наук, проф., зав. отд., отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; gapon@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

Author details

Natalia A. Musikhina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, Depart. of Emergency Cardiology, Scientific Depart. of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; musikhina@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Alina I. Teploukhova, M.D., Junior Researcher, Head, Clinical Depart. No. 1, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; teploukhova@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7268-3467>

Tatiana I. Petelina, M.D., Doct. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work, Leading Researcher, Depart. of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Depart. of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; petelina@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Elena A. Gorbatenko, Junior Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Depart. of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; gorbatenko@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>

Ivan S. Bessonov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of X-ray endovascular methods of Diagnosis and Treatment, Scientific Depart. of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; IvanBessnv@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0578-5962>

Lyudmila I. Gapon, M.D., Doct. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; gapon@infarkta.net; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

Прогнозирование развития воспалительных осложнений в послеродовом периоде

Ф.Р. Гаджиева

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, г. Баку, Азербайджан;
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Актуальность. Основные этиологические причины всё ещё высокого уровня серьёзных послеродовых осложнений — частое выделение ассоциаций агрессивных патогенных микроорганизмов, повышение их вирулентности и антибиотикорезистентности, рост частоты оперативных методов родоразрешения.

Цель. Оценка значимости клинических, инструментальных и лабораторных показателей в диагностике ранних воспалительных осложнений послеродового периода.

Материал и методы исследования. Для изучения факторов риска развития воспалительного процесса была проведена их регистрация в послеродовой период при обследовании 150 пациенток, проходивших стационарное лечение на базе Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии г. Баку за период 2017–2020 гг. В зависимости от наличия или отсутствия исследуемой патологии родильницы были разделены на две группы: основная — родильницы с развившимися послеродовыми осложнениями ($n=100$), группа сравнения — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n=50$). Средний возраст родильниц по группам составил $29,9 \pm 0,64$ и $30,3 \pm 0,86$ года соответственно ($p=0,679$). Осложнения диагностировали на основании анализа результатов клинических и лабораторных исследований, изучения анамнестических данных и результатов ультразвукового исследования. Информативность полученных данных определяли по методу Кульбака.

Результаты. В ходе исследований установлено, что немаловажной причиной развития послеродовых осложнений воспалительного характера бывает длительное применение контрацепции. Женщины основной группы чаще применяют средства для внутриматочной контрацепции и барьерные контрацептивы — 24 и 29%, в группе сравнения — 6 и 12% ($p=0,006$; $p=0,024$). При изучении структуры клинических проявлений осложнений раннего послеродового периода в основной группе чаще всего регистрировали болезненность в нижних отделах брюшной полости — $89,0 \pm 3,13\%$, а в группе сравнения — $6,0 \pm 3,36\%$ ($p < 0,0001$). Среди изученных ультразвуковых диагностических критериев воспалительных осложнений в послеродовом периоде случаи увеличения размеров матки и утолщения эндометрия выявлены у 98 и 97 из 100 человек в основной группе и лишь по 1 случаю из 50 пациенток в группе сравнения ($p < 0,0001$). Наиболее информативными диагностическими показателями биохимических исследований у больных с послеродовыми осложнениями признаны абсолютное количество Т-лимфоцитов, гемоглобина, концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина-6, скорость оседания эритроцитов.

Вывод. Причины развития воспалительных осложнений в послеродовом периоде — наличие в анамнезе самопроизвольных абортов, внутриматочная контрацепция и использование барьерных контрацептивов.

Ключевые слова: послеродовые осложнения, контрацептивы, информативность, ультразвуковые исследования, анализ крови.

Для цитирования: Гаджиева Ф.Р. Прогнозирование развития воспалительных осложнений в послеродовом периоде. Казанский мед. ж. 2022;103(2):188–194. DOI: 10.17816/KMJ2022-188.

*Для переписки: fatma-gadjieva@mail.ru
Поступила 15.07.2021; принята в печать 16.11.2021;
опубликована: 12.04.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: fatma-gadjieva@mail.ru
Submitted 15.07.2021; accepted 16.11.2021;
published: 12.04.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-188

Prediction of the development of inflammatory complications in the postpartum period

F.R. Gadzhieva

Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan;
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan**Abstract**

Background. The main etiological reasons for the still high level of serious postpartum complications are frequent isolation of aggressive pathogenic microorganism associations, an increase in their virulence and antibiotic resistance, and an increase in the frequency of surgical methods of delivery.

Aim. Assessment of the significance of clinical, instrumental and laboratory parameters in the diagnosis of early inflammatory complications of the postpartum period.

Material and methods. To study the risk factors for the development of the inflammatory process, they were registered in the postpartum period during the examination of 150 patients who underwent inpatient treatment at the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology in Baku for the period 2017–2020. Depending on the presence or absence of the studied pathology, the patients were divided into two groups: the main group included puerperas with developed postpartum complications (n=100), the comparison group included puerperas with a physiological course of the postpartum period (n=50). The average age of puerperas in groups was 29.9 ± 0.64 and 30.3 ± 0.86 years, respectively ($p=0.679$). Complications were diagnosed based on the analysis of the results of clinical and laboratory studies, the study of anamnestic data and the results of ultrasound examination. The information content of the obtained data was determined by the Kullback method.

Results. In the course of research, it was found that an important reason for the development of postpartum complications of an inflammatory nature is the long-term use of contraception. Women of the main group more often use means for intrauterine contraception and barrier contraceptives — 24 and 29%, and in the comparison group — 6 and 12% ($p=0.006$; $p=0.024$). When studying the structure of clinical manifestations of complications of the early postpartum period, pain in the lower abdominal cavity was most often recorded — $89.0 \pm 3.13\%$, and in the comparison group — $6.0 \pm 3.36\%$ ($p < 0.0001$). Among the studied ultrasound diagnostic criteria for inflammatory complications in the postpartum period, cases of an increase in the size of the uterus and thickening of the endometrium were detected in 98 and 97 out of 100 people in the main group and only in 1 case out of 50 patients in the comparison group ($p < 0.0001$). The absolute number of T-lymphocytes, hemoglobin, the concentration of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6, and the erythrocyte sedimentation rate are recognized as the most informative diagnostic indicators of biochemical studies in patients with postpartum complications.

Conclusion. The reasons for the development of inflammatory complications in the postpartum period are the presence of a history of spontaneous abortions, intrauterine contraception and the use of barrier contraceptives.

Keywords: postpartum complications, contraceptives, information content, ultrasound, blood test.

For citation: Gadzhieva FR. Prediction of the development of inflammatory complications in the postpartum period. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):188–194. DOI: 10.17816/KMJ2022-188.

Актуальность

Основные этиологические причины всё ещё высокого уровня серьёзных послеродовых осложнений — частое выделение ассоциаций агрессивных патогенных микроорганизмов, повышение их вирулентности и антибиотикорезистентности, рост оперативных методов родоразрешения, нерациональное назначение сильнодействующих лекарственных средств, например антибиотиков и др. [1, 2]. Об участии представителей вагинальной и цервикальной флоры в инфицировании эндометрия и развитии патологических нарушений инфекционно-воспалительного генеза в полости матки свидетельствуют сдвиги в цервикальном канале количественных и качественных показателей микробиома [3]. По данным J. Ngonzi и соавт., высокая частота по-

слеродовых осложнений обусловлена высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц вирусами простого герпеса, а также возбудителями кандидоза и бактериального вагиноза, хламидиоза. Важную роль играет и инфицирование микроорганизмами других групп, которые тоже могут оказывать определённое негативное влияние на организм [4].

Наряду с высокой степенью риска острого и рецидивирующего течения пиелонефрита, который сопровождается восходящим инфицированием, в процессе развития патологических изменений в раннем пuerпериальном периоде важно отметить высокую частоту высеваемости из органов мочеполовой системы грамотрицательных микроорганизмов, микоплазм и нередко смешанной микрофлоры [5].

Высокая распространённость послеродовых инфекционных осложнений характерна для родильниц с хроническими соматическими заболеваниями, в частности эндокринной системы (сахарный диабет) и сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия), с избыточной массой тела, коллагенозами и т.д. [6]. При оценке степени влияния различных форм общесоматической патологии на рост частоты послеродовых воспалительных заболеваний Н. Akintomide и соавт. выявлено, что достоверно значимо сочетанное развитие вышеуказанных заболеваний [7].

Частота воспалительных осложнений в процессе применения внутриматочной контрацепции значительно варьирует и может достигать от 10,3 до 30% случаев, а в структуре связанных с данным фактором риска послеродовых осложнений преобладают эндомиетриты и сочетанные поражения матки и придатков [8]. У женщин с внутриматочными контрацептивами в области их соприкосновения с эндометрием в его поверхностных слоях диагностируют асептические воспалительные изменения, одновременно возможно проникновение представителей условно-патогенных бактерий из влагалища и шейки матки в другие отделы репродуктивной системы женщин [9].

Проведённый анализ литературных данных свидетельствует о необходимости рационального подхода к изучению воспалительных осложнений послеродового периода и в соответствии с установленной информативностью значимых факторов риска, выявления оптимальных диагностических критериев и усовершенствования способов их профилактики и лечения.

Цель

Цель исследования — оценка значимости клинических, инструментальных и лабораторных показателей в диагностике ранних воспалительных осложнений послеродового периода.

Материал и методы исследования

Для исследования был проведён отбор пациенток, проходивших стационарное лечение на базе Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии г. Баку. Давшие письменное информированное согласие на участие в клинко-лабораторных исследованиях 150 родильниц были разделены на две группы: основная — родильницы с развившимися послеродовыми осложнениями ($n=100$), группа сравнения — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n=50$). Средний возраст родильниц по группам соста-

вил $29,9 \pm 0,64$ и $30,3 \pm 0,86$ года соответственно ($p=0,679$).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета (протокол №11 от 29.12.2019).

Критерии включения пациенток в исследование: наличие клинических и лабораторных признаков воспалительных осложнений (жалобы на боли в низу живота, слабость, повышение температуры тела), патологические изменения в гематологических показателях [в частности, увеличение количества лейкоцитов в крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ)], ультразвуковые признаки изменений в органах малого таза (субинволюция матки, увеличение и расширение полости матки и др.).

У родильниц анализировали параметры, которые отражали сроки появления первой менструации, наличие в анамнезе сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, физиологическое или патологическое течение беременности.

Мы изучали факторы, повышающие вероятность возникновения и развития воспалительных осложнений в послеродовой период: сексуальные факторы риска, возрастные показатели, применение различных методов и средств контрацепции; поведенческие факторы риска, в частности регулярность посещения врача и точное выполнение врачебных назначений, и т.д.

Ультразвуковыми исследованиями в послеродовом периоде оценивали объём полости матки, её состояние, в частности определяли длину, ширину, высоту.

Согласно регламентированным руководствами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) и IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) правилам, в результате лабораторных исследований были выявлены параметры изменений данных для восьми гематологических показателей [10]. У всех обследуемых родильниц исследовали общий анализ крови с применением автоматических гематологических анализаторов методом проточной цитофлюориметрии на цитофлуориметре Coulter Epix XL (Beckman Coulter, США).

Сбор анамнестических данных проводили с помощью исследования врачебных записей, историй болезней и амбулаторных карт пациенток, проведённого на базе отделений амбулаторной диагностики, патологии беременности и гинекологии Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Минздрава Азербайджанской Республики.

Количественные признаки были подвергнуты статистической обработке путём подсчё-

Таблица 1. Применение противозачаточных методов и средств пациентками основной и контрольной групп (%)

Метод контрацепции	Основная группа, n=100		Контрольная группа, n=50		p*
	абс.	%	абс.	%	
Внутриматочная контрацепция	24	24,0	3	6,0	0,006
Прерванный половой акт	32	32,0	26	52,0	0,021
Химическая контрацепция	6	6,0	3	6,0	1,000
Барьерные контрацептивы	29	29,0	6	12,0	0,024
Пероральные контрацептивы	7	7,0	5	10,0	0,535
Календарный метод	3	3,0	7	14,0	0,016

Примечание: *по точному тесту Фишера.

Таблица 2. Результаты анализа анамнестических данных в основной и контрольной группах рожениц (%)

Критерий	Основная группа, n=100	Контрольная группа, n=50	p*
Медицинский аборт	37 (37,0±4,83)	7 (14,0±4,91)	0,004
Самопроизвольный аборт	30 (30,0±4,58)	6 (12,0±4,60)	0,015
Регулярная половая жизнь	81 (81,0±3,92)	30 (60,0±6,93)	0,009
Замужем	35 (35,0±4,77)	27 (54,0±7,05)	0,034
Не замужем	30 (30,0±4,58)	5 (10,0±4,24)	0,007

Примечание: *по точному тесту Фишера.

та средней арифметической величины (М) и её ошибки (SE). Статистическую значимость полученных различий между величинами определяли при помощи вычисления t-критерия Стьюдента. В качестве минимально допустимого использовали уровень значимости $p < 0,05$. Для отбора наиболее информативных признаков был использован точный критерий Фишера. Для всех исследуемых факторов риска или признаков определяли степень их информативности и прогностичности по общепринятой методике по формуле Кульбака [11, 12]. Информативность Кульбака рассчитывали таким образом:

$$J = 10 \lg P - x_{0,5} (P_i - P_2),$$

где J — информативность факторов риска; P_i — распространённость фактора риска в группе сравнения; P_2 — распространённость данного фактора риска в основной группе.

Расчёт информативности с определением диагностического коэффициента факторов риска даёт возможность выявить наиболее приоритетные из них и принять меры для снижения их влияния на развитие послеродового патологического процесса.

Результаты

Возраст женщин основной группы составил от 18 до 41 года (средний возраст $29,9 \pm 0,64$ года), в контрольной группе — от 18 до 42 лет (средний возраст $30,3 \pm 0,86$ года; $p = 0,679$). По нашим

данным, одной из причин развития послеродовых осложнений было применение контрацепции. В группе рожениц с воспалительными заболеваниями чаще регистрировали применение контрацепции (табл. 1). При этом среди женщин основной группы чаще использовали средства для барьерной контрацепции. Частота применения внутриматочной контрацепции также различается в сравниваемых группах рожениц: 24,0% среди женщин с осложнениями против 6,0% в контрольной группе. Представительницы контрольной группы в отличие пациенток с осложнениями в большинстве случаев используют комбинированные пероральные контрацептивы и календарный метод.

Третью позицию среди рассматриваемых методов контрацепции занимало использование комбинированных пероральных контрацептивов. Различий по применению в анамнезе химических средств контрацепции между группами не выявлено. При сравнительном анализе полученных нами данных (табл. 2) в основной группе в анамнезе определялись наиболее частые случаи регулярной половой жизни. При этом распространённость неполной семьи как фактора риска была достаточно высока при обследовании пациенток в основной группе по сравнению с показателями, зарегистрированными у группы контроля.

Высокая частота послеродовых осложнений в основной группе может быть обусловлена

Таблица 3. Частота основных клинических симптомов послеродовых осложнений у обследованных родильниц

Клинические симптомы	Основная группа, n=100		Контрольная группа, n=50		Информативность	p*
	абс.	%	абс.	%		
Боль	89	89,0±3,13	3	6,0±3,36	486,1 (2)	<0,0001
Иррадиация болей	3	3,0±1,71	1	2,0±1,98	0,9 (9)	1,00
Лихорадка	70	70,0±4,58	1	2,0±1,98	525,0 (1)	<0,0001
Кровянистые выделения	58	58,0±4,94	2	4,0±2,77	313,6 (4)	<0,0001
Гнойные выделения	41	41,0±4,92	2	4,0±2,77	187,0 (8)	<0,0001
Отёчность слизистой оболочки	59	59,0±4,92	4	8,0±3,84	221,3 (6)	<0,0001
Кровоточивость слизистой оболочки	50	50,0±5,00	2	4,0±2,77	252,3 (5)	<0,0001

Примечание: *по точному тесту Фишера.

Таблица 4. Частота и информативность ультразвуковых изменений матки у женщин, имеющих послеродовые осложнения

Ультразвуковой признак	Основная группа, n=100		Контрольная группа, n=50		Информативность	p*
	абс.	%	абс.	%		
Неоднородность миометрия	38	38,0±4,85	3	6,0±3,36	128,3 (4)	0,0001
Утолщение эндометрия	98	98,0±1,40	1	2,0±1,98	811,3 (1)	<0,0001
Увеличение размеров матки	97	97,0±1,71	1	2,0±1,98	800,7 (2)	<0,0001
Неравномерное расширение полости матки	93	93,0±2,55	1	2,0±1,98	758,7 (3)	<0,0001
Увеличение размеров яичников	10	10,0±3,00	1	2,0±1,98	28,0 (5)	0,1007

Примечание: *по точному тесту Фишера.

наличием в анамнезе медицинских и самопроизвольных абортов. Так, среди женщин основной группы по сравнению с группой контроля чаще были самопроизвольные аборты.

На основании жалоб, предъявляемых родильницами основной группы, в раннем послеродовом периоде чаще всего регистрировали болезненность в нижних отделах брюшной полости (табл. 3). Информативным клиническим симптомом послеродового воспалительного процесса было повышение температуры тела более 38 °С.

При обследовании влагалища и шейки матки одновременно была установлена высокая распространённость среди наблюдаемых родильниц лихорадки с повышением температуры тела более 38 °С (p < 0,0001). Преобладание в основной группе было обнаружено по клиническим симптомам воспалительных осложнений, таким как кровянистые и гнойные выделения, при этом значимо чаще выявляли кровянистые выделения. Боль и повышение температуры тела характеризуются значительными величинами информативности Кульбака,

составляющими 486,1 и 525,0 соответственно. Информативность показателей иррадиации болей при рассматриваемой патологии была значительно ниже и составила 0,9, что соответствовало последнему ранговому месту.

Высокая положительная итоговая величина показателей сдвига ультразвуковых изменений матки в основной группе представлена в табл. 4. Среди изученных ультразвуковых диагностических критериев воспалительных осложнений в послеродовом периоде максимальным было количество случаев увеличения размеров матки и утолщения эндометрия. У большей части больных основной группы установлено неравномерное расширение полости матки. Минимальной информативностью, которая составила 28,0, у больных при оценке частоты диагностирования патологических изменений в анамнезе отличается увеличение размеров яичников.

Таким образом, наиболее информативными ультразвуковыми критериями оказались утолщение эндометрия и увеличение размеров матки (объём тела матки среди женщин основной

группы был в пределах 22,3–68,0 см³, у здоровых родильниц — 19,2–24,0 см³) — 811,3 и 800,7 соответственно. При этом толщина 15–19 мм и менее регистрировалась в контрольной группе, более 19 мм — при развитии послеродового воспалительного процесса.

Наличие патологического процесса в органах малого таза в послеродовой период характеризуется некоторыми отклонениями в гематологических показателях, которые, по нашему мнению, могут представлять определённую диагностическую значимость с точки зрения интерпретации их с данными клинических и инструментальных исследований. У пациенток основной группы в клиническом анализе крови установлено снижение количественных показателей гемоглобина и эритроцитов, а также повышение уровня лейкоцитов до $10,6 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ в основной группе против $6,2 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ в группе контроля ($p=0,001$). СОЭ у больных основной группы с послеродовыми воспалительными осложнениями составила $23,1 \pm 0,22$ мм/ч против $8,4 \pm 0,16$ мм/ч в контроле ($p=0,001$).

Проявлением патологических изменений в органах малого таза в послеродовой период было повышение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-6 по сравнению с уровнем у родильниц с физиологическим течением послеродового периода ($p=0,001$).

Таким образом, в прогнозировании развития послеродовых воспалительных осложнений необходимо учитывать результаты клинических и инструментальных исследований, обращая особое внимание на повышение содержания лейкоцитов, увеличение СОЭ, снижение количества лимфоцитов и гемоглобина.

Обсуждение

Воспалительные заболевания органов малого таза — частая причина повышения удельного веса материнской и перинатальной смертности [13]. Клиническая картина воспалительных послеродовых осложнений весьма вариабельна, что связано с разнообразием ответной реакции организма и наличием различных факторов риска. При многообразии вариантов клинического течения послеродовых заболеваний, по полученным нами данным, субинволюция матки ($98,0 \pm 1,40\%$), повышение температуры тела ($70,0 \pm 4,58\%$) и боль ($89,0 \pm 3,13\%$) — наиболее характерные для них симптомы с самыми высокими показателями информативности.

Среди ультразвуковых показателей состояния матки в период пуэрперия в основной группе высоким уровнем информативности обладают утолщение эндометрия и увеличение

объёма полости матки. Наибольшие значения объёма эндометрия в основной группе исследуемых нами родильниц были связаны с отёком и гиперемией слизистой оболочки. По результатам настоящих исследований, послеродовые патологические процессы характеризуются неравномерным за счёт структур разнородной эхоплотности расширением полости матки, что совпадает с данными других авторов [14].

В качестве средств контрацепции родильницы основной группы чаще использовали внутриматочную контрацепцию и барьерный метод. Полученные нами данные по частоте использования тех или иных методов контрацепции и их влиянии на развитие послеродовых осложнений подтверждаются результатами проведённых ранее исследований [15]. Высокая информативность Кульбака при клиническом обследовании родильниц с послеродовыми осложнениями была зафиксирована для болевых ощущений, что также совпадает с мнением других исследователей [16].

Результаты лабораторных исследований позволили установить диагностическую эффективность повышенного содержания провоспалительных цитокинов и снижения содержания Т-лимфоцитов в крови родильниц на фоне развития пуэрперальных осложнений, что согласуется с данными ряда проведённых ранее исследований [17, 18].

Выводы

1. Наиболее информативными параметрами при выявлении признаков возникновения и развития ранних послеродовых воспалительных осложнений оказались повышение температуры тела, увеличение размеров матки и утолщение эндометрия.

2. Наиболее информативными диагностическими показателями биохимических исследований у больных с послеродовыми осложнениями были абсолютное количество Т-лимфоцитов, гемоглобина, концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина-6, скорость оседания эритроцитов.

3. Причинами развития воспалительных осложнений в послеродовом периоде могут быть наличие в анамнезе самопроизвольных абортов, внутриматочная контрацепция и использование барьерных контрацептивов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaku Sh, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Takahashi A, Takebayashi A, Takashima A, Kushima R, Murakami T. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Womens Health*. 2020;20:114. DOI: 10.1186/s12905-020-00982-y.
2. Загртдинова Р.М., Боголюбовская А.Л., Димакова Е.В. Оптимизация лечения урогенитальной микоплазменной инфекции у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2015;(9):103–107. [Zagrtdinova RM, Bogolyubskaya AL, Dimakova EV. Optimization of urogenital mycoplasma infection treatment in women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(9):103–107. (In Russ.)]
3. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2015;6:1050. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01050.
4. Ngonzi J, Bebell LM, Fajardo Y, Boatn AA, Siedner MJ, Bassett IV, Jacquemyn Y, Van geertruyden J-P, Kabakyenga J, Wylie BJ, Bangsberg DR, Riley LE. Incidence of postpartum infection, outcomes and associated risk factors at Mbarara regional referral hospital in Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:270. DOI: 10.1186/s12884-018-1891-1.
5. Prakash J, Ganiger VC, Prakash S, Iqbal M, Kar DP, Singh U, Verma A. Acute kidney injury in pregnancy with special reference to pregnancy-specific disorders: a hospital based study (2014–2016). *J Nephrol*. 2018;31(1):79–85. DOI: 10.1007/s40620-017-0466-y.
6. Яковенко Л.А. Этиология эндометрита (обзор литературы). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(4):574–577. [Yakovenko LA. Etiological aspects of chronic endometritis (literature review). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016;(4):574–577. (In Russ.)]
7. Akintomide H, Brima N, Mansour DJ, Shawe J. Copper IUD continuation, unwanted effects and cost consequences at 1 year in users aged under 30 — a secondary analysis of the EURAS-IUD study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(3):175–183. DOI: 10.1080/13625187.2021.1879783.
8. Levin G, Dior UP, Gilad R, Benshushan A, Shushan A, Rottenstreich A. Pelvic inflammatory disease among users and non-users of an intrauterine device. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(1):118–123. DOI: 10.1080/01443615.2020.1719989.
9. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:9. DOI: 10.1186/s40834-018-0064-y.
10. Иванец Т.Ю., Кесслер Ю.В., Колодко В.Г. Референсные интервалы для основных параметров клинического анализа крови в динамике физиологической беременности. Сравнительный анализ с беременностью после ЭКО и ПЭ. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(1):18–24. [Ivanets TYu, Kessler YuV, Kolodko VG. The reference ranges for min parameters of clinical blood analysis in dynamics of physiological pregnancy. a comparative analysis with pregnancy after extra corporal fertilization and embryo transfer into uterine cavity. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(1):18–24. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-18-24.
11. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. М.: Медицина; 1978. 296 с. [Gubler EV. *Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov*. (Computational methods for the analysis and recognition of pathological processes.) М.: Meditsina; 1978. 296 p. (In Russ.)]
12. Тирская Ю.И., Барinov С.В., Долгих Т.И., Пянова Л.Г., Чернышев А.К., Ковалёва Ю.А., Корнеев Д.В., Шамина И.В. Прогнозирование инфекционного риска и способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц инфекционного риска. *Акушерство и гинекология*. 2014;(5):37–42. [Tirskaya JuI, Barinov SV, Dolgikh TI, Pryanova LG, Chernyshev AK, Kovaleva JuA, Korneev DV, Shamina IV. The prediction of an infection risk and the way to prevent postpartum endometritis in puerperas at risk for infections. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(5):37–42. (In Russ.)]
13. De Lima THB, Amorim MM, Buainain Kassar S, Katz L. Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):271. DOI: 10.1186/s12884-019-2381-9.
14. Братчикова О.А., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита (обзор). *Саратовский научный медицинский журнал*. 2014;10(1):65–69. [Bratchikova OA, Chekhonackaya ML, Yannaeva NE. Ultrasound diagnostics of postpartum endometritis (review). *Saratov journal of medical scientific research*. 2014;10(1):65–69. (In Russ.)]
15. Галущенко Е.М. Внутриматочная контрацепция и воспалительные заболевания органов малого таза (обзор литературы). *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(9-1):32–36. [Galushhenko EM. Intra-uterine contraception and inflammatory diseases of the pelvic organs (literature review). *International journal of experimental education*. 2016;(9-1):32–36. (In Russ.)]
16. Flick RP, Hebl JR. Pain management in the postpartum period. *Issues of Clinics in Perinatol*. 2013;40(3):337–600. DOI: 10.1016/j.clp.2013.05.016.
17. Афанасова Е.П., Агарков Н.М., Будник И.В. Диагностика и прогнозирование острого эндометрита по информативным параметрам клеточного иммунитета. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;(6):15–20. [Afanasova YeP, Agarkov NM, Budnik IV. Diagnosis and prediction of acute endometritis according to informative features of cell immunity. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014;(6):15–20. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD63615-20.
18. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф., Петров В.В. Роль специфической иммуногистохимической методики в диагностике хронического эндометрита. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2015;(1):34–37. [Kolmyk VA, Nasyrov RA, Kutusheva GF, Petrov VV. The role of specific immunohistochemical techniques in the diagnosis of chronic endometritis. *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2015;(1):34–37. (In Russ.)]

Сведения об авторе

Гаджиева Фатма Расим гызы, канд. мед. наук, доц., врач-гинеколог НИИ акушерства и гинекологии Минздрава Азербайджана; докторант каф. акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета; fatma-gadjjiyeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2323-8356>

Author details

Fatma R. Gadzhieva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; Depart. of Obstetrics and Gynecology, Azerbaijan Medical University; fatma-gadjjiyeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2323-8356>

Связь уровня стресса с развитием центральной серозной хориоретинопатии

Г.Р. Хасанова¹, Д.Р. Аглиуллин^{1*}, Э.А. Абдулаева²,
Н.Д. Кузьмин¹, А.У. Каримов^{2,3}, С.Т. Аглиуллина¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного последиипломного образования, г. Казань, Россия;

³Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Влияние стресса на развитие центральной серозной хориоретинопатии изучали лишь в небольшом количестве исследований, а результаты противоречивы.

Цель. Оценить связь уровня индивидуального стресса с развитием центральной серозной хориоретинопатии.

Материал и методы исследования. Проведено поперечное срезное исследование на основании анкетирования 110 пациентов с центральной серозной хориоретинопатией (основная группа) и 110 человек без центральной серозной хориоретинопатии. Уровень стресса оценивали по шкале воспринимаемого стресса. Проводили сравнение количественных и категориальных данных между группами. Сравнение групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни, по категориальному — с помощью показателя отношения шансов и его 95% доверительных интервалов.

Результаты. Группы опрошенных были сопоставимы по основным демографическим показателям. Медиана суммарного показателя по субшкале «Перенапряжение» в группе центральной серозной хориоретинопатии составила 12 баллов ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 9,25–14 баллов), в контрольной группе — 10 баллов ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 7–12 баллов; $p=0,0002$). Медиана суммарного показателя по субшкале «Противодействие стрессу» в группе центральной серозной хориоретинопатии составила 7 баллов ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 5–8 баллов), в контрольной группе — 4 балла ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 3–7 балла; $p=0,000003$). В группе центральной серозной хориоретинопатии в сравнении с контрольной группой выше доля людей с умеренным уровнем стресса (74,5% против 53,6%; отношение шансов 2,53, 95% доверительный интервал 1,43÷4,48) и ниже доля лиц с низким уровнем стресса (19,1% против 45,5%; отношение шансов 0,28, 95% доверительный интервал 0,15÷0,52).

Вывод. Проведённое исследование продемонстрировало связь стресса и развития центральной серозной хориоретинопатии.

Ключевые слова: психогенные факторы риска, стресс, центральная серозная хориоретинопатия.

Для цитирования: Хасанова Г.Р., Аглиуллин Д.Р., Абдулаева Э.А., Кузьмин Н.Д., Каримов А.У., Аглиуллина С.Т. Связь уровня стресса с развитием центральной серозной хориоретинопатии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):195–201. DOI: 10.17816/KMJ2022-195.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-195

The association of stress level with the central serous chorioretinopathy development

G.R. Khasanova¹, D.R. Agliullin^{1*}, E.A. Abdulaeva², N.D. Kuzmin¹, A.U. Karimov^{2,3}, S.T. Agliullina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Kazan, Russia;

³Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

*Для переписки: dr.agliullin@gmail.com

Поступила 25.12.2021; принята в печать 25.01.2022;

опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: dr.agliullin@gmail.com

Submitted 25.12.2021; accepted 25.01.2022;

published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. The impact of stress on the central serous chorioretinopathy development has been studied in a small number of studies, and the results are conflicting.

Aim. To assess the association of the level of individual stress with the central serous chorioretinopathy development.

Material and methods. A cross-sectional study based on a survey of 110 patients with central serous chorioretinopathy (the main group) and 110 individuals without central serous chorioretinopathy was conducted. The stress level was assessed on the Perceived Stress Scale. Quantitative and categorical data between the groups were compared. Comparison of groups by quantitative indicator was performed using the Mann–Whitney U-test, and by categorical indicator — using the odds ratio and its 95% confidence intervals.

Results. The groups of respondents were comparable according to the main demographic indicators. The median total score for the “Overstrain” subscale in the central serous chorioretinopathy group was 12 points ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 9.25–14 points), in the control group — 10 points ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 7–12 points; $p=0.0002$). The median total score for the “Stress Response” subscale in the central serous chorioretinopathy group was 7 points ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 5–8 points), in the control group it was 4 points ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 3–7 points; $p=0.000003$). In the group with central serous chorioretinopathy, compared with the control group, the proportion of people with moderate stress level was higher (74.5% vs. 53.6%; odds ratio 2.53, 95% confidence interval 1.43÷4.48) and the proportion of people with low stress level was lower (19.1% vs. 45.5%; odds ratio 0.28, 95% confidence interval 0.15÷0.52).

Conclusion. The study demonstrated the association of stress with the development of central serous chorioretinopathy.

Keywords: psychogenic risk factors, stress, central serous chorioretinopathy.

For citation: Khasanova GR, Agliullin DR, Abdulaeva EA, Kuzmin ND, Karimov AU, Agliullina ST. The association of stress level with the central serous chorioretinopathy development. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):103(2):195–201. DOI: 10.17816/KMJ2022-195.

Актуальность

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХП) — серьёзное заболевание глаз, которое проявляется нарушениями зрительного восприятия; при этом не исключена возможность полной потери зрения в случае прогрессирования заболевания. Данная патология приводит к ограничению возможностей выполнения повседневных задач и, как следствие, к снижению качества жизни [1]. К сожалению, до сих пор нет единого мнения об этиологии ЦСХП.

Существование большого количества различных и зачастую противоречащих друг другу теорий развития ЦСХП затрудняет разработку популяционных и индивидуальных программ профилактики данного заболевания. В различных исследованиях рассматривали в качестве возможных генетические, биологические и экологические факторы риска ЦСХП [2–6]. Помимо этого, была высказана точка зрения о возможном влиянии стресса на развитие заболевания. Е. Horniker ещё в 1927 г. предположил, что в основе патогенеза заболевания лежит спазм сосудов сетчатки [7]. Рядом авторов было продемонстрировано повышение уровня «гормона стресса» — кортизола — у пациентов с острой ЦСХП в сравнении со здоровыми людьми [8–10].

Влияние стресса на развитие ЦСХП изучали в небольшом количестве исследований. Результаты, полученные при этом, противоречивы, они как подтверждают [11–14], так и опровер-

гают [15, 16] наличие данной связи. Соответственно вопрос о влиянии стресса на развитие ЦСХП остаётся открытым.

Цель

Цель исследования — оценить связь уровня индивидуального стресса с развитием ЦСХП.

Материал и методы исследования

Проведено одномоментное (поперечное срезное) исследование на основе анкетирования пациентов с ЦСХП (основная группа) и лиц без ЦСХП (контрольная группа). Для уменьшения вероятности ложных различий между основной и контрольной группами были сформированы сопоставимые по возрасту и полу группы. Всего в исследование были включены 220 человек.

Для определения необходимого объёма выборки была использована формула L. Kelsey и соавт. [17]. В исследование включали людей 18 лет и старше, давших информированное согласие на участие в исследовании. Были сформированы две группы по 110 человек — основная и контрольная. В первую группу вошли пациенты с диагностированной ЦСХП. У всех пациентов диагноз был подтверждён с помощью оптической когерентной томографии. Анкетирование проводили сразу после постановки диагноза.

Набор участников в основную группу осуществлялся в г. Казани на базах Государственного автономного учреждения здравоохранения

«Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора Е.В. Адамюка» и офтальмологической клиники «Кузляр».

Контрольная группа формировалась из людей, обратившихся для прохождения медицинского осмотра в Центр здоровья на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани и прошедших обследование у офтальмолога, которое включало сбор анамнеза и выявление жалоб, проверку остроты зрения, проведение биомикроскопии, офтальмоскопии, глазной тонометрии.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие остро возникших жалоб на нарушение зрения, отсутствие патологии сетчатки по результатам офтальмологического обследования. Критерии исключения из контрольной группы: наличие катаракты, глаукомы и/или диабетической ретинопатии.

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Казанского ГМУ», протокол №10 от 18.12.2018.

Уровень стресса оценивали по шкале воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale) [18]. При этом использовали валидизированную русскоязычную версию опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10» [19]. Баллы рассчитывали по следующей схеме:

- ответы на вопросы субшкалы «Перенапряжение» (B1, B2, B3, B6, B9, B10) оценивали в диапазоне от 0 до 4 баллов (O1=0; O2=1; O3=2; O4=3; O5=4), баллы суммировали;

- ответы на вопросы субшкалы «Противодействие стрессу» (B4, B5, B7, B8) оценивали в диапазоне от 0 до 4 баллов в инвертированной форме (O1=4; O2=3; O3=2; O4=1; O5=0), баллы суммировали;

- баллы по обеим субшкалам суммировали.

После суммирования баллов проводили итоговую оценку индивидуального уровня стресса для каждого участника исследования: при оценке 0–13 баллов риск оценивали как низкий, 14–26 баллов — как умеренный, 27–40 баллов — как высокий.

Статистический анализ данных. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), нормальность распределения данных проверяли при помощи критерия Шапиро–Уилка. Оценку статистической значимости различий в группах проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Качественные данные опроса пациентов представлены в виде относитель-

ного показателя (доли, %). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса или показателя отношения шансов и его 95% доверительных интервалов. Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Microsoft Office Excel 2010, программ Jamovi, онлайн-калькуляторов OpenEpi (<http://www.openepi.com>).

Результаты

Группы анкетированных были сопоставимы по основным демографическим показателям (возраст, пол). В обеих группах наименьший возраст пациентов составил 18 лет; наибольший возраст участников основной группы — 73 года, контрольной — 72 года. Медиана возраста ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$) представителей основной группы 37 лет (29–45,8), контрольной — 35,5 года (25–48,8).

Результаты проведенного анкетирования пациентов с использованием валидизированной русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10» позволили выявить наличие различий между группами.

Вопросы субшкалы «Перенапряжение». При ответе на вопросы анкеты «Как часто за последний месяц вы испытывали беспокойство из-за непредвиденных событий?» (B1) и «Как часто за последний месяц вам казалось сложным контролировать важные события вашей жизни?» (B2) ответ «никогда» статистически значимо чаще встречался в контрольной группе в сравнении с группой ЦСХП: 11 (10%) и 0 соответственно; $\chi^2=9,6$; $p=0,002$ — для вопроса B1; 37 (33,6%) и 5 (4,5%) соответственно; $\chi^2=28,3$; $p=0,0000001$ — для вопроса B2. И напротив, ответ «довольно часто» был дан в группе ЦСХП чаще, чем в контрольной: 46 (41,8%) и 20 (18,2%) соответственно; $\chi^2=13,5$; $p=0,0002$ — для вопроса B1; 26 (23,6%) и 6 (5,5%) соответственно; $\chi^2=13,2$; $p=0,0003$ — для вопроса B2.

В группе ЦСХП пациентов, отметивших, что они довольно часто испытывали нервное напряжение или стресс (вопрос B3), было в 2,6 раза больше, чем в контрольной группе — 64 (58,2%) и 25 (22,7%) соответственно; $p=0,0000002$. Не было выявлено каких-либо различий между группами в распределении ответов на вопросы «Как часто за последний месяц вы думали, что не можете справиться с тем, что вам нужно сделать?» и «Как часто за последний месяц вам казалось, что накопившиеся трудности достигли такого предела, что вы не могли их контролировать?».

Таблица 1. Распределение пациентов по частоте выявленного уровня стресса в основной и контрольной группах (по «шкале воспринимаемого стресса-10»)

Уровень стресса	Основная группа (с ЦСХП)	Контрольная группа (без ЦСХП)	ОШ (95% ДИ)	Р
Низкий	21 (19,1%)	50 (45,5%)	0,28 (0,15÷0,52)	0,0001
Умеренный	82 (74,5%)	59 (53,6%)	2,53 (1,43÷4,48)	0,002
Высокий	7 (6,4%)	1 (0,9%)	7,41 (0,89÷61,25)	0,07

Примечание: ЦСХП — центральная серозная хориоретинопатия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

На вопрос «Как часто за последний месяц вы чувствовали раздражение из-за того, что происходящие события выходили из-под вашего контроля?» (В9) в контрольной группе значимо чаще отвечали «никогда», чем в группе пациентов с ЦСХП: 15 (13,6%) и 2 (1,8%) соответственно; $\chi^2=9,2$; $p=0,002$.

Медиана суммарного показателя по субшкале «Перенапряжение» в группе ЦСХП составила 12 баллов ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 9,25–14 баллов), в контрольной группе — 10 баллов ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 7–12 баллов; U-критерий Манна–Уитни 4316, $p=0,0002$).

Вопросы субшкалы «Противодействие стрессу». Ответы на вопросы субшкалы «Противодействие стрессу» согласуются с результатами по шкале «Перенапряжение». При ответе на вопросы субшкалы «Противодействие стрессу» (В4 «Как часто за последний месяц вы чувствовали уверенность в том, что справитесь с решением ваших личных проблем?», В5 «Как часто за последний месяц вы чувствовали, что всё идёт так, как вы этого хотели?») ответ «никогда» чаще встречался в группе ЦСХП в сравнении с контрольной группой: 29 (26,4%) и 4 (3,6%) соответственно; $\chi^2=20,5$; $p=0,000006$ — для вопроса В4; 14 (12,7%) и 3 (2,7%) соответственно; $\chi^2=6,3$; $p=0,012$ — для вопроса В5.

При ответе на вопросы: «Как часто за последний месяц вы были в состоянии справиться с вашей раздражительностью?» (В7), «Как часто за последний месяц вы чувствовали, что владеете ситуацией?» (В8) ответ «никогда» также чаще отмечен в основной группе в сравнении с контрольной группой: 25 (22,7%) и 3 (2,7%) соответственно; $\chi^2=18,1$; $p=0,00002$ — для вопроса В7; 23 (20,9%) и 2 (1,8%) соответственно; $\chi^2=18,1$; $p=0,0002$ — для вопроса В8. Ответ «иногда» чаще встречался в контрольной группе, чем в группе ЦСХП: 69 (62,7%) и 26 (23,6%) соответственно; $\chi^2=32,7$; $p=0,0000001$ — для вопроса В7; 46 (41,8%) и 19 (17,3%) соответственно; $\chi^2=14,7$; $p=0,0001$ — для вопроса В8.

Медиана суммарного показателя по субшкале «Противодействие стрессу» в группе ЦСХП

составила 7 баллов ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 5–8 баллов), в контрольной группе — 4 балла ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$ 3–7 баллов); различия статистически значимы (U-критерий Манна–Уитни 3858, $p=0,000003$).

После суммирования всех полученных баллов был рассчитан показатель уровня стресса для каждого пациента. Распределение лиц с разными уровнями стресса в зависимости от принадлежности к одной из групп представлено в табл. 1. Выявлено, что доля людей с умеренным уровнем стресса в группе ЦСХП статистически значимо превышала таковую в группе без ЦСХП. И напротив, доля лиц с низким уровнем стресса была выше в контрольной группе в сравнении с основной.

Обсуждение

Исследований эпидемиологии ЦСХП проведено мало — не только в нашей стране, но и в других странах, поэтому о заболеваемости судить сложно. По нашим данным, в последние годы в г. Казани происходит рост заболеваемости ЦСХП [20]. Заболевание имеет несомненную медицинскую и социально-экономическую значимость, поскольку характеризуется выраженными нарушениями зрения, риском хронизации с возможностью полной потери зрения. При этом ЦСХП преимущественно поражает людей трудоспособного возраста, осложняя выполнение ими повседневных и трудовых функций. Факторы риска заболевания недостаточно изучены, что затрудняет проведение профилактики.

Проведённый нами ранее систематический обзор с метаанализом [21] показал роль следующих факторов риска в развитии ЦСХП: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунные заболевания, применение стероидных препаратов инфицированность *Helicobacter pylori*. Изучение стресса как потенциального фактора риска в метаанализ не вошло. Это было связано с тем, что разные авторы использовали различные методики и подходы для изучения стресса, что не позволило объединить и проанализировать опубликованные ранее данные [21].

Результаты исследований связи влияния стресса на развитие ЦСХП неоднозначны. К примеру, в работе E. Bousquet и соавт. было убедительно показано, что стресс — значимый фактор риска ЦСХП [отношение шансов (ОШ) 14,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 4,8÷44,1] [14]. I. Chatziralli и соавт. также продемонстрировали, что стресс и тип личности А повышают шансы возникновения ЦСХП (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,72÷4,08) [11]. Аналогичные данные были получены A. Mansour в отношении продолжительного стресса (ОШ 4,73; 95% ДИ 1,84÷12,14) [13]. В то же время A. Matet и соавт. связи уровня стресса с развитием ЦСХП не выявили (ОШ 1,70; 95% ДИ 0,66÷4,34) [16]. Кроме того, R. Кауе и соавт. обращают внимание на то обстоятельство, что на сегодняшний день нет никаких исследований, демонстрирующих связь между уменьшением уровня стресса и разрешением ЦСХП [22].

Согласно представленным нами результатам данного поперечного срезового исследования, в группе пациентов с ЦСХП была выше доля людей с умеренным уровнем стресса в сравнении с контрольной. В то же время, доля лиц с низким уровнем стресса была существенно выше в контрольной группе (без ЦСХП), чем в основной группе.

Наше исследование подтверждает наличие связи между уровнем индивидуального стресса и развитием ЦСХП.

Ограничением проведённой работы был характер исследования — одномоментный (поперечный срезовой), что не позволяет определить направление связи между изучаемыми явлениями, то есть не до конца понятно, является стресс причинным фактором в развитии изучаемой нами патологии или, напротив, следствием поражения глаз. ЦСХП — довольно серьёзное заболевание, которое предположительно может само по себе провоцировать формирование стресса на возникшие ограничения и снижение качества жизни. Тем не менее, имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований о роли в развитии данной патологии сетчатки гормонов стресса, повышения сосудистого тонуса, артериальной гипертензии позволяют предполагать первичность влияния стресса, хотя для получения ответа на вопрос о причинно-следственной связи этих двух явлений необходимо проведение исследований типа когортных или «случай-контроль».

Ограничением любого исследования с использованием анкет бывает субъективный характер ответов, а также вероятность возникновения систематической ошибки, вызванной различиями в полноте воспоминаний пациентов.

Продолжение исследований данного вопроса в перспективе может реализоваться в разработке рекомендаций по профилактике как первого эпизода ЦСХП, так и её рецидивов. Если влияние стресса и личностные характеристики типа А рассматривать как факторы риска развития ЦСХП, то психосоциальная поддержка и обучение совладания со стрессом пациентов с ЦСХП могут улучшить их состояние. Исходя из вышеизложенного, логично также предположить, что фармакологические регуляторы симпатических агентов и средства, повышающие устойчивость организма в отношении влияния стресса, также могут быть эффективны для лечения и профилактики ЦСХП.

Вывод

Проведённое исследование продемонстрировало связь уровня стресса с развитием центральной серозной хориоретинопатии. В группе с центральной серозной хориоретинопатией в сравнении с контрольной группой выше доля людей с умеренным уровнем стресса и ниже доля лиц с низким уровнем стресса.

Участие авторов. Г.Р.Х. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации; Д.Р.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Э.А.А. и Н.Д.К. — сбор и обработка материала, написание текста; А.У.К. — концепция и дизайн исследования, написание текста; С.Т.А. — статистическая обработка, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong KH, Lau KP, Chhablani J, Tao Y, Li Q, Wong IY. Central serous chorioretinopathy: what we have learnt so far. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(4):321–325. DOI: 10.1111/aos.12779.
2. Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, Bessho H, Honda S, Negi A. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1067–1072. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.11.020.
3. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, Merriam JC, Barbazetto I, Slakter JS, Chang S, Munch IC, Drack AV, Hernandez J, Yzer S, Merriam JE, Linneberg A, Larsen M, Yannuzzi LA, Mullins RF, Allikmets R. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Human Mutation.* 2014;35(7):859–867. DOI: 10.1002/humu.22551.
4. De Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr JK, Fauser S, Keunen JEE, Hoyng CB, den

Hollander AI, Boon CJF. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(3):562–570. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.026.

5. Eom Y, Oh J, Kim S-W, Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26(4):260. DOI: 10.3341/kjo.2012.26.4.260.

6. Tsai D-C, Huang C-C, Chen S-J, Chou P, Chung C-M, Chan W-L, Huang P-H, Chen T-J, Lin S-J, Chen J-W, Leu H-B. Central serous chorioretinopathy and risk of ischaemic stroke: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1484–1488. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301810.

7. Horniker E. Su di una forma di retinite centrale di origine vasoneurotica. *Ann Ottalmol*. 1927;55:830–840.

8. Garg SP, Dada T, Talwar D, Biswas NR. Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(11):962–964. DOI: 10.1136/bjo.81.11.962.

9. Kapetanios AD, Donati G, Bouzas E, Mastarakos G, Pournaras CJ. Choriorétinopathie séreuse centrale et hypercortisolémie endogène. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1998;212(05):343–344. DOI: 10.1055/s-2008-1034901.

10. Zakir S, Shukla M, Simi Z, Ahmad J, Sajid M. Serum cortisol and testosterone levels in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(6):419. DOI: 10.4103/0301-4738.57143.

11. Chatziralli I, Kabanarou SA, Parikakis E, Chatzirallis A, Xirou T, Mitropoulos P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: Multivariate approach in a case-control study. *Curr Eye Res*. 2017;42(7):1069–1073. DOI: 10.1080/02713683.2016.1276196.

12. Conrad R, Geiser F, Kleiman A, Zur B, Karpawitz-Godt A. Temperament and character personality profile and illness-related stress in central serous chorioretinopathy. *Scientific World Journal*. 2014;631687. DOI: 10.1155/2014/631687.

13. Mansour AM, Koaik M, Lima LH, Casella AMB, Uwaydat SH, Shahin M, Tamim H, Sanchez-Ruiz M-J, Mansour HA, Dodwell D. Physiologic and psychologic risk factors in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(6):497–507. DOI: 10.1016/j.oret.2017.02.009.

14. Bousquet E, Dhundass M, Lehmann M, Rothschild P-R, Bayon V, Leger D, Bergin C, Dirani A, Beydoun T, Behar-Cohen F. Shift work: A risk factor for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:23–28. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.02.012.

15. Bazzazi N, Ahmadpanah M, Akbarzadeh S, Seif Rabiei MA, Holsboer-Trachsler E, Brand S. In patients suffering from idiopathic central serous chorioretinopathy,

anxiety scores are higher than in healthy controls, but do not vary according to sex or repeated central serous chorioretinopathy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1131–1136. DOI: 10.2147/NDT.S83216.

16. Matet A, Daruich A, Zola M, Behar-Cohen F. Risk factors for recurrences of central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2018;38(7):1403–1414. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001729.

17. Kelsey JL, editor. *Methods in observational epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. 432 p.

18. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385. DOI: 10.2307/2136404.

19. Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В., Горбунов И.А., Капрanova С.В., Пологаева Е.А., Стуклов К.А. Валидизация русскоязычной версии опросника «шкала воспринимаемого стресса-10». *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика*. 2016;(2):6–15. [Ababkov VA, Barisnikova K, Vorontzova-Wenger OV, Gorbunov IA, Kapranova SV, Pologaeva EA, Stuklov KA. Validation of the Russian version of the questionnaire “Scale of perceived stress-10.” *Vestnik SPbSU. Series 16. Psychology. Education*. 2016;(2):6–15. (In Russ.)] DOI: 10.21638/11701/spbu16.2016.202.

20. Аглиуллин Д.Р., Хасанова Г.Р., Абдулаева Э.А., Аглиуллина С.Т., Амиров А.Н., Кусков А.Н., Ким А.А., Расчёсков А.Ю., Липинский Д.А. Заболеваемость центральной серозной хориоретинопатией населения г. Казани: результаты ретроспективного эпидемиологического анализа за 2009–2018 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(3):30–33. [Agliullin DR, Khasanova GR, Abdulaeva EA, Agliullina ST, Amirov AN, Kuskov AN, Kim AA, Rascheskov AYU, Lipinskiy DA. The incidence of central serous chorioretinopathy in the population of Kazan: Results of a retrospective epidemiological analysis for 2009–2018. *Pacific Medical Journal*. 2020;(3):30–33. (In Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-30-33.

21. Хасанова Г.Р., Хакимов Н.М., Аглиуллин Д.Р., Абдулаева Э.А. Факторы риска развития центральной серозной хориоретинопатии. Систематический обзор и метаанализ. *Медицина*. 2020;8(1):102–124. [Khasanova GR, Hakimov NM, Agliullin DR, Abdulaeva EA. Risk factors for central serous chorioretinopathy. Systematic review and meta-analysis. *Meditsina*. 2020;8(1):102–124. (In Russ.)] DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-102-124.

22. Kaye R, Chandra S, Sheth J, Boon CJF, Sivaprasad S, Lotery A. Central serous chorioretinopathy: An update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities. *Prog Retin Eye Res*. 2020;79:100865. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100865.

Сведения об авторах

Хасанова Гульшат Рашатовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; gulshatra@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1733-2576>

Аглиуллин Дамир Ришатович, асс., каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; dr.agliullin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7474-609X>

Абдулаева Эльмира Абдулаевна, канд. мед. наук, доц., зав. каф., каф. офтальмологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; abd@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3538-9354>

Кузьмин Никита Дмитриевич, студент, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; skouzmin21@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4394-3378>

Каримов Артур Удалисович, канд. мед. наук, врач-психотерапевт ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан; асс., каф. клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; ydalis@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9870-3497>

Аглиуллина Саида Тахировна, канд. мед. наук, ст. препод., каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; saida.agliullina@kazangmu.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4733-6911>

Author details

Gulshat R. Khasanova, M.D., D.Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University; gulshatra@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1733-2576>

Damir R. Agliullin, M.D., Assistant, Depart. of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University; dr.agliullin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7474-609X>

Elmira A. Abdulaeva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Ophthalmology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”; abd@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3538-9354>

Nikita D. Kuzmin, Stud., Kazan State Medical University; skouzmin21@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4394-3378>

Arthur U. Karimov, M.D., Cand. Sci. (Med.), psychotherapist, Tatarstan Republican Clinical Hospital; Assistant, Depart. of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of Kazan State Medical Academy — Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”; ydalis@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9870-3497>

Saida T. Agliullina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Depart. of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University; saida.agliullina@kazangmu.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4733-6911>

Значение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции при проведении лучевой терапии

А.В. Карташев^{1,2*}, В.Ю. Чиркин³, Н.В. Ильин¹,
В.Б. Войтенков^{4,5}, Ю.Н. Виноградова¹

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия;

³Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁵Академия постдипломного образования Федерального
научно-клинического центра Федерального медико-биологического
агентства, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Транскраниальная магнитная стимуляция — неинвазивный безболезненный метод, позволяющий стимулировать кору головного мозга при помощи коротких магнитных импульсов. Полученную в результате исследований информацию можно в дальнейшем использовать для объективной оценки проводимой терапии.

Цель. Оценка достоверности методики транскраниальной магнитной стимуляции в качестве инструмента нейрофизиологического мониторинга у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга.

Материал и методы исследования. Объект исследования — две группы: пациенты с крупноочаговым солитарным поражением центральной нервной системы (глиома) ($n=20$), медиана возраста $49,5 \pm 5,3$ (39; 60) лет, проходившие курс лучевой терапии, и группа сравнения ($n=16$), медиана возраста $48,5 \pm 6,3$ (43,0; 58,8) лет, состоящая из неврологически здоровых людей. Статистически значимые различия по возрасту между исследованными группами отсутствовали. Всем пациентам проводили диагностическую транскраниальную магнитную стимуляцию до и после терапии. При проведении сравнений между двумя группами использовали критерий Манна–Уитни. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Результаты. При транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга признаки нарушения проведения по центральным двигательным путям регистрируют в 50% случаев, всего же признаки нарушения проведения всех степеней выраженности по центральным моторным путям обнаруживают в 90% случаев. Проведение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции по одноимпульсному протоколу даёт возможность прогнозирования дальнейшего течения периода восстановления. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в динамике позволило выявить улучшение проведения по центральным моторным путям у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга. Полученные статистически значимые различия позволяют сделать заключение, что транскраниальную магнитную стимуляцию можно применять для объективной оценки состояния моторных путей у пациентов на фоне нейроонкологических заболеваний.

Вывод. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция применима при крупноочаговом солитарном поражении центральной нервной системы, поскольку позволяет оценивать состояние моторных путей и функциональную активность головного мозга на разных этапах этого состояния.

*Для переписки: arxiator@mail.ru

Поступила 28.09.2021; принята в печать 11.10.2021;
опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: arxiator@mail.ru

Submitted 28.09.2021; accepted 11.10.2021;
published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Ключевые слова: лучевая терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, опухоли головного мозга, магнитный койл, нейродегенеративные заболевания, глиома, вызванные моторные ответы.

Для цитирования: Карташев А.В., Чиркин В.Ю., Ильин Н.В., Войтенков В.Б., Виноградова Ю.Н. Значение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции при проведении лучевой терапии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):202–210. DOI: 10.17816/KMJ2022-202.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-202

Significance of diagnostic transcranial magnetic stimulation during radiotherapy

A.V. Kartashev^{1,2*}, V.Yu. Chirkin³, N.V. Ilyin, V.B. Voitenkov^{4,5}, Yu.N. Vinogradova¹

¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, St. Petersburg, Russia;

²Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

³National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia;

⁴Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

⁵Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific Research Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract

Background. Transcranial magnetic stimulation is a non-invasive, painless method that stimulates the cerebral cortex using short magnetic pulses. The information obtained as a result of the research can be further used for an objective assessment of the therapy.

Aim. Evaluation the reliability of transcranial magnetic stimulation technique as a neurophysiological monitoring tool in patients with malignant brain tumors.

Material and methods. There were two groups as a study objects: patients with large-focal solitary lesions of the central nervous system (glioma) who underwent radiotherapy (n=20), median age 49.5±5.3 (39; 60) years, and a comparison group of neurologically healthy individuals (n=16), median age 48.5±6.3 (43.0; 58.8) years. There were no statistically significant age differences between the studied groups. All patients underwent diagnostic transcranial magnetic stimulation before and after therapy. The Mann–Whitney test was used to make comparisons between the two groups. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results. During transcranial magnetic stimulation in patients with malignant brain neoplasms, signs of impaired conduction along the central motor pathways were recorded in 50% of cases, and in total, signs of impaired conduction of all degrees of severity along the central motor pathway were detected in 90% of cases. Carrying out diagnostic transcranial magnetic stimulation according to a single-pulse protocol makes it possible to predict the further course of the recovery period. The use of transcranial magnetic stimulation in dynamics revealed an improvement in conduction along the central motor pathways in patients with malignant brain neoplasms. The obtained statistically significant differences allow us to conclude that transcranial magnetic stimulation can be used for an objective assessment of the state of the motor pathways in patients with neurooncological diseases.

Conclusion. Diagnostic transcranial magnetic stimulation is applicable in large-focal solitary lesions of the central nervous system, since it allows assessing the state of the motor pathways and the functional activity of the brain at different stages of this condition.

Keywords: radiotherapy, transcranial magnetic stimulation, brain tumors, magnetic coil, neurodegenerative diseases, glioma, evoked motor responses.

For citation: Kartashev AV, Chirkin VYu, Ilyin NV, Voitenkov VB, Vinogradova YuN. Significance of diagnostic transcranial magnetic stimulation during radiotherapy. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(2):202–210. DOI: 10.17816/KMJ2022-202.

Актуальность

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — нейрофизиологический метод исследования, основанный на принципе электромагнитной индукции. Данный метод заключается в стимуляции нейронов и последующей регистрации вызванных ей ответов посредством электронейромиографии [1, 2]. ТМС была интегрирована в медицинскую практику как диа-

гностический инструмент в середине 1980-х годов, и к настоящему времени данный неинвазивный метод исследования проводящих двигательных систем головного и спинного мозга широко применяют в клинической неврологии и нейрофизиологии, в определённой степени благодаря безболезненности и относительной методической простоте [3–5]. Кроме того, ТМС обладает широкими диагностическими и тера-

Таблица 1. Инфографическая характеристика экспериментального исследования

Выборка исследования	В группе глиом обследованы 20 пациентов. Средний возраст группы составил 49,5 (39; 60) года. По полу группа распределилась на 10 мужчин и 10 женщин. У всех пациентов был установленный гистологически диагноз глиомы больших полушарий головного мозга: у 8 — анапластическая астроцитома, у 1 — анапластическая олигодендроглиома, у 11 — глиобластома. Локализация опухолей: в правом полушарии — у 9, в левом — у 11 пациентов. 16 человек составили первую группу сравнения (неврологически здоровые, транскраниальную магнитную стимуляцию проводили в рамках скринингового исследования), средний возраст группы 48,5 (43,0; 58,8) года
Сроки проведения исследования	Срок проведения исследования с момента появления первых жалоб составлял от 63 до 164 сут, в среднем 110 сут. Все пациенты прошли хирургическое лечение, полного удаления глиомы не было ни в одном случае; средний срок проведения исследования от момента оперативного лечения составлял 30 дней, минимальный — 22 дня. Исследование у всех пациентов группы глиом проводили в рамках подготовки к проведению лучевой терапии. Терапия заключалась в лучевом лечении (разовая очаговая доза 3 Гр, суммарная очаговая доза 51 Гр)
Технологическая база исследования	Использовали транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МСД (Нейрософт, Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применяли миограф Нейро-МВП 4 (Нейрософт, Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировали вызванные моторные ответы (ВМО) с рук (<i>m. abductor pollicis brevis</i>), их порог, латентность, амплитуду и форму ВМО, затем рассчитывалось время центрального моторного проведения

певтическими возможностями, что обусловило её применение при широком спектре неврологических заболеваний и патологических состояний у детей и взрослых [6–8].

Цель

Целью исследования было определение достоверности методики ТМС в качестве инструмента нейрофизиологического мониторинга у пациентов со злокачественными первичными опухолями головного мозга.

Материалы и методы исследования

Тип исследования — экспериментальное. Работа одобрена этическим комитетом Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова, протокол №04-19 от 22.05.2019. Всего с помощью ТМС были обследованы 20 пациентов: взрослые с крупноочаговым солитарным поражением центральной нервной системы (глиомой), проходившие курс лучевой терапии в Российском научном центре им. А.М. Гранова (г. Санкт-Петербург, Россия) в 2018–2020 гг.

Инфографическая характеристика базы и методов исследования представлена в табл. 1.

Полученные результаты сравнивали между группами. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica для Windows. Для оценки демографических показателей групп использовали описательные статистические методики. Для нормально распределённых параметров применяли *t*-критерий Стьюдента, в случае неправильного распределения — тест Манна–Уитни. Вели-

чину $p < 0,05$ расценивали как статистически достоверную. Группу сравнения составляли 20 взрослых (средний возраст $45 \pm 4,3$ года) неврологически здоровых лиц. Работа выполнена в соответствии с этическими нормами и одобрена локальным этическим комитетом.

Для оценки состояния кортикоспинального тракта магнитную стимуляцию проводили на корковом и сегментарном уровнях [1]. Магнитный койл располагали на голове исследуемого таким образом, чтобы регистрируемый потенциал имел наибольшую амплитуду: для оценки коркового вызванного моторного ответа (ВМО) — в проекции церебральных моторных зон, для анализа сегментарных ВМО — над шейным и поясничным утолщениями спинного мозга соответственно.

При исследовании верхних конечностей центр стандартного кольцевого койла помещали над зоной *vertex*, то есть над точкой пересечения линии, проведённой сагиттально, и линии, соединяющей слуховые проходы; а двойной койл («восьмёрку») — на 5–7 см латеральнее *vertex* на контралатеральной стороне по отношению к регистрирующим электродам. При сегментарной магнитной стимуляции койл располагали на уровне позвонка C_{VII} (при этом внешний диаметр нижней части койла находится на уровне остистого отростка C_{VII}) или на 1 см латеральнее на стороне регистрирующих электродов. При исследовании нижних конечностей кольцевой койл находился на 2 см кпереди и на 4 см контралатеральнее точки регистрации над зоной *vertex*; а двойной койл — над зоной *vertex*. Для получения ВМО на уровне

сегмента койл располагали на уровне позвонков L_{III} и L_{IV} при его латеральном смещении на 2–3 см ипсилатерально по отношению к регистрирующим электродам [3].

Активация нейрональных структур головного мозга при стимуляции койлом по локализации в существенной степени совпала с активацией аналогичных церебральных структур при выполнении произвольного движения. Индуцированная ТМС активация нейрональных структур, непосредственно располагающихся в проекции койла, как и удалённых корковых зон [ипси- и контралатеральной премоторной коры, дополнительной моторной коры, ипсилатеральной соматосенсорной коры, мозжечка (преимущественно контралатерально по отношению к катушке), таламуса и билатерально хвостатых ядер и акустической коры], в значительной степени совпадала с активацией этих же нейрональных структур при выполнении произвольного движения, но, как правило, меньше по своей пространственной протяжённости. Большая длительность индуцированной активации была связана, вероятно, с циркуляцией возбуждения по мультисинаптическим нейрональным сетям, постепенно затухающего после окончания процедуры ТМС. Магнитная индукция при применении стандартных койлов зависит от расстояния от их поверхности.

При выполнении диагностической ТМС наиболее часто регистрирующие стандартные накожные электроды накладывали на *m. abductor pollicis brevis dexter*, *m. abductor pollicis brevis sinister*, *m. tibialis anterior dexter*, *m. tibialis anterior sinister*, *m. abductor hallucis dexter*, *m. abductor hallucis sinister*. Техника наложения электродов «belly-tendon» — аналогично общепринятой процедуре отведения М-ответа при стимуляционной электромиографии.

При исследовании проводящих эфферентных систем верхних конечностей активный электрод располагают на средней части брюшка короткой мышцы, приводящей большой палец (проекция двигательной точки *m. abductor pollicis brevis*), а референтный — в области проксимальной фаланги большого пальца. При ТМС проводящих путей нижней конечности активный электрод накладывают на среднюю часть брюшка большеберцовой мышцы, а референтный — в проекции её прикрепления к кости (проекция двигательной точки *m. tibialis anterior*). Также с этой целью использовали сухожилия *m. abductor hallucis*. При наложении периферических регистрирующих электродов использовали костные ориентиры: головка головчатой кости на уровне запястья,

передняя поверхность первого пястно-фалангового сустава. Обязательным было наложение заземляющего электрода, в частности при исследовании верхней конечности его помещали на середину ладони. Во время процедуры ТМС пациенты находились в расслабленном состоянии.

Перед использованием электроды обрабатывали ватой, смоченной в 70% этиловом спирте. После их установки проверяли качество наложения электродов. Это осуществляли с помощью имеющейся функции проверки импеданса у всех современных электронейромиографов как отечественного, так и зарубежного производства. При чрезмерном импедансе проводили дополнительное смачивание регистрирующего электрода электропроводной жидкостью (изотоническим раствором натрия хлорида).

Алгоритм проведения диагностической ТМС представлен на рис. 1.

ВМО, полученные при стимуляции коры головного мозга, называются *кортикальными* (корковыми), полученные же при стимуляции спинного мозга — *сегментарными*; при стимуляции периферических структур получают *периферические* ВМО.

Величина времени центрального моторного проведения (ВЦМП) получается из времени, необходимого для деполяризации корковых мотонейронов, синаптической задержки и деполяризации кортикоспинальных нейронов, проведения импульса по кортикоспинальному тракту, синаптической задержки и деполяризации на уровне α -мотонейронов и времени, требующегося для проведения от корешка в области места возбуждения на уровне нейрональных сегментарных систем.

При каждом варианте магнитной стимуляции параметры моторного ответа можно определять в двух состояниях: на фоне покоя исследуемой мышцы и при небольшом произвольном напряжении (тест фасилитации), при котором происходит активация спинальных α -мотонейронов и облегчается возникновение моторного ответа. Считают, что важную роль в реализации феномена фасилитации играют спинальные мотонейроны. При развитии произвольного усилия до 10% максимального в основном активизируются нейрональные структуры спинного мозга, при большем же усилии корковые и спинальные механизмы начинают играть равную роль.

С практической точки зрения важно учитывать, что полученный при фасилитации ВМО неустойчив по амплитуде и имеет более короткую латентность и более высокую амплитуду, чем индуцированный потенциал в покое. Таким

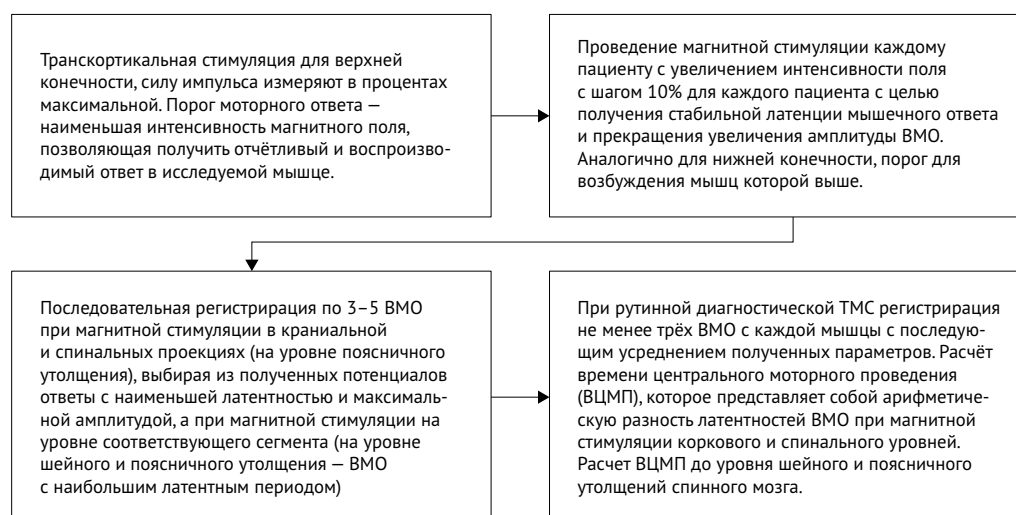


Рис. 1. Алгоритм проведения диагностической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС); ВМО — вызванный моторный ответ

Таблица 2. Показатели транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Группа глиом (n=20)	Группа сравнения (взрослые) (n=16)
Латентность вызванных моторных ответов, мс		
Правая рука	23,34±3,3	21,41±1,74
Левая рука	21,89±1,43	20,94±2,53
Амплитуда вызванных моторных ответов, мВ		
Правая рука	1,36±1,12	5,43±2,05
Левая рука	1,84±1,62	3,25±2,01
Время центрального моторного проведения, мс		
Правая рука	10,13±3,91	7,95±0,7
Левая рука	8,75±1,15	7,67±1,01

образом, нельзя сравнивать ВМО в покое, зарегистрированный на одной стороне тела, с ВМО, полученным с применением фасилитации, на другой стороне, поскольку истинного состояния асимметрии проведения данные вызванные потенциалы не отражают.

Результаты и обсуждение

Полученные при первом исследовании показатели приведены в табл. 2.

Достоверных различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Результаты исследования в динамике приведены в табл. 3.

У пациентов с глиомами после проведённого лучевого лечения была несомненная тенденция к укорочению латентностей корковых ВМО, двустороннему повышению их амплитуд,

уменьшению ВЦМП с двух сторон и снижению выраженности асимметрии латентностей и ВЦМП между сторонами. По показателям амплитуды ВМО слева во 2-й серии исследований произошло достоверное их повышение.

Наблюдавшиеся в группе пациентов с глиомами изменения параметров ТМС (укорочение латентностей ВМО и уменьшение асимметрии ВЦМП), а также повышение функциональной активности мотонейронов коры (увеличение амплитуд корковых ВМО с двух сторон) могут быть обусловлены положительным эффектом химиолучевой терапии: снижением выраженности отёка мозга, уменьшением объёма плюск-ткани и наступившим в результате улучшением проведения по моторным путям. У единственной пациентки, у которой не было данной положительной нейрофизиологической динамики, не зарегистрировано также и клинического улучшения.

ТМС применяют до начала лучевой терапии, в процессе и после её проведения, с целью оценки сохранности моторных путей, картирования моторной коры, исследования функционального состояния мотонейронов. Известно, что применение диагностической ТМС при метастатическом поражении головного мозга снижает дозу облучения гиппокампа, равно как и ограничивать поражение моторной коры [9]. Это снижение дозы достигает 18% [10]. При применении ТМС в предоперационном периоде (лучевое лечение) при глиомах головного мозга доза снижается на 14% [11]. Положительные результаты получены также от подобного комбинирования методов при лечении метастазов в головной мозг с помощью гамма-ножа [12, 13].

Таблица 3. Показатели транскраниальной магнитной стимуляции (ТКСМ) в динамике

Показатели	Показатели ТКСМ (1-я серия, группа глиом) (n=20)	Показатели ТКСМ (2-я серия, группа глиом) (n=20)
Латентность ВМО справа, мс	23,34±3,3	22,9±1,16
Латентность ВМО слева, мс	21,89±1,43	21,9±1,12
Амплитуда ВМО справа, мВ	1,36±1,12	2,92±1,03
Амплитуда ВМО слева, мВ	1,84±1,62	5,07±1,2*
ВЦМП справа, мс	10,13±3,91	10,09±2,41
ВЦМП слева, мс	8,75±1,15	9,02±1,03
Асимметрия латентностей, мс	3,3±1,1	1,9±0,9
Асимметрия амплитуд, мВ	1,85±0,48	2,47±0,93
Асимметрия ВЦМП, мс	3,45±0,9	2,73±0,86

Примечание: *различие достоверно по сравнению с 1-й серией исследований ($p=0,048$); ВМО — вызванный моторный ответ; ВЦМП — время центрального моторного проведения.

Для оценки сохранности моторных путей можно оценивать латентности кортикальных и сегментарных ВМО, а также ВЦМП. Изменения их в ходе лечения рассматривают как положительные при уменьшении ВЦМП и укорочении латентностей. Также для этих целей оценивают амплитуду ВМО: её повышение рассматривают как признаки положительной нейрофизиологической динамики.

Для оценки функциональной активности мотонейронов исследуют порог ВМО: чем он ниже, тем активность выше [14]. Соответственно в ходе лучевой терапии понижение порога ВМО будет признаком положительной нейрофизиологической динамики.

Получаемые ВМО меняются соответственно стадии полушарного процесса и его объёму. Нет прямой зависимости от размеров очага и степени нарушения проведения вследствие большой вариабельности строения пирамидных путей и нейропластичности, то есть на этапе поздней реконвалесценции вследствие пластических адаптивных изменений кортикальный ВМО может обладать более «нормальными» параметрами (амплитуда, латентность, порог, форма), чем в остром периоде.

При крупных полушарных новообразованиях головного мозга возможны значительное снижение амплитуды и удлинение латентности кортикального ВМО на поражённой стороне при нормальных показателях сегментарного ВМО и полностью нормальных показателях и кортикального, и сегментарного ВМО ипсилатерально. В первую очередь получаемые при проведении ТМС данные меняются в зависимости от локализации и распространённости патологического процесса. В некоторых случаях крупная полушарная опухоль практически

не изменяет параметры ВМО и ВЦМП, а расположенная в зоне моторной коры может существенно деформировать форму ВМО и снижать его амплитуду. Период молчания при опухолях полушарной локализации в большей части случаев удлиняется в ипсилатеральном полушарии, что отражает повышение в нём процессов центрального торможения [14].

При анализе каждого конкретного клинического случая выраженные отклонения от нормы (полифазия коркового ВМО, асимметрия ВЦМП более 3 мс, удлинение латентности кортикального ВМО) отмечают у 20% пациентов с глиомами. Признаки средней степени выраженности замедления проведения по кортико-моторному пути (дисперсность коркового ВМО, асимметрия ВЦМП 2 мс, выраженный перепад амплитуд коркового и сегментарного ВМО) возникают в 30% случаев, признаки умеренной дисфункции проведения в виде асимметрии ВЦМП 1 мс, умеренной дисперсности коркового ВМО, перепада амплитуд средней степени выраженности — у 40% пациентов. Форма кортикального ВМО у пациентов с глиомами изменена в 80% случаев.

Таким образом, при проведении ТМС у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга признаки нарушения проведения по центральным двигательным путям регистрируют в 50% случаев, всего же признаки нарушения проведения всех степеней выраженности по центральным моторным путям обнаруживают в 90% случаев.

При применении ТМС в послеоперационном периоде у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга также регистрируют близкие к норме параметры латентности и амплитуды кортикальных ВМО,

Таблица 4. Нейрофизиологические паттерны проведения по моторным путям [4, 14]

Нейрофизиологические паттерны	Наличие коркового и сегментарного ВМО расценивают как признаки сохранности проведения по моторным путям, неполного поражения. У всех пациентов с этим паттерном в дальнейшем происходит восстановление движений
	Наличие только сегментарного ВМО при полном отсутствии коркового — нейрофизиологический аналог полного блока проведения
	Отсутствие как коркового, так и сегментарного ВМО ниже места поражения прогностически неблагоприятно в отношении восстановления проведения

Примечание: ВМО — вызванный моторный ответ.

при этом часто форма приобретает полиморфный характер [14]. Проведение диагностической ТМС по одноимпульсному протоколу даёт возможность прогнозирования дальнейшего течения периода восстановления. В табл. 4 приведены три ключевых нейрофизиологических паттерна.

Всем людям с сохранными кортикальными ВМО, пусть даже они непостоянны и сомнительны, впоследствии удаётся добиться улучшения движений. Факт регистрации второго паттерна, а именно отсутствия кортикального ВМО при сохранности сегментарного, аналогично не расценивается как однозначный признак полного нарушения проведения по моторному пути. В дальнейшем происходящая активизация нейропластичности с перестройкой моторных карт, а также синаптогенеза и нейрогенеза может приводить к восстановлению проведения [4, 15].

Степень выраженности регистрируемых изменений различна. Наличие изменений латентности ВМО и удлинения/выраженной асимметрии ВЦМП, как правило, бывает признаком более распространённого процесса.

Выводы

1. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция служит дополнительной нейрофизиологической методикой в диагностике поражения головного мозга. Методика позволяет оценить динамику проведения по моторным путям на фоне радиотерапевтического лечения.

2. Диагностическую транскраниальную магнитную стимуляцию можно применять для объективной оценки состояния моторных путей у пациентов на фоне нейроонкологических заболеваний.

Участие авторов. Ю.Н.В., В.Ю.Ч. и Н.В.И. — сбор и анализ литературных данных; В.Б.В. — методологическая обработка собственных материалов исследования; А.В.К. — анализ литературных и собственных данных, руководство работой.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках госзадания №37.8-2021

№121040200139-1. Разработка функционально-адаптивной радиохирургии опухолей головного мозга путём применения методики функциональной диагностики зон топического представительства скелетных мышц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Uga-wa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
2. Dobek CE. Music modulation of pain perception and pain-related activity in the brain, brain stem, and spinal cord: A functional magnetic resonance imaging study. *J Pain.* 2010;15(10):1057–1062. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.07.006.
3. Никитин С.С., Куренков А.Л. *Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы.* Руководство для врачей. М: САШКО; 2003. 378 с. [Nikitin SS, Kurenkov AL. Magnitnaya stimulyatsiya v diagnostike i lechenii bolezney nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachev. (Magnetic stimulation in the diagnosis and treatment of diseases of the nervous system. A guide for doctors.) Moscow: SASHKO; 2003. 378 p. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PTORS4433-40.
4. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климин А.В., Малы Ю. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая и терапевтическая методика. *Неврологический журнал.* 2015;20(5):4–13. [Voytenkov VB, Skripchenko NV, Klimkin AV, Mally Ju. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and therapeutic tool. *Neurological journal.* 2015;20(5):4–13. (In Russ.)]
5. Najib U, Horvath JC. *Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety considerations and recommendations.* New York: Humana Press; 2014. 156 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-0879-02.
6. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. The safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008–2039. DOI: 10.1007/978-3-319-54918-74.

7. Eryılmaz G, Sayar GH, Özten E, Gül IG, Yorbik Ö, İşiten N, Bağcı E. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: Preliminary results. *Neuromodulation*. 2015;18(4):255–260. DOI: 10.1111/ner.12231.

8. Pridmore S, Turnier-Shea Y, Rybak M, Pridmore W. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) during pregnancy: a fetal risk factor. *Australas Psychiatry*. 2021;29(2):226–229. DOI: 10.1177/1039856221992636.

9. Dzierma Y, Schuermann M, Melchior P, Nuesken F, Oertel J, Rube C, Hendrix P. Optimizing adjuvant stereotactic radiotherapy of motor-eloquent brain metastases: Sparing the nTMS-defined motor cortex and the hippocampus. *Front Oncol*. 2021;11:628007. DOI: 10.3389/fonc.2021.628007.

10. Schwendner MJ, Sollmann N, Diehl CD, Oechsner M, Meyer B, Krieg SM, Combs SE. The role of navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping in adjuvant radiotherapy planning in patients with supratentorial brain metastases. *Front Oncol*. 2018;8:424. DOI: 10.3389/fonc.2018.00424.

11. Diehl CD, Schwendner MJ, Sollmann N, Oechsner M, Meyer B, Combs SE, Krieg SM. Application of presurgical navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping for adjuvant radiotherapy planning

in patients with high-grade gliomas. *Radiother Oncol*. 2019;138:30–37. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.04.029.

12. Islam M, Cooray G, Benmakhlouf H, Hatiboglu M, Sinclair G. Integrating navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping in hypofractionated and single-dose gamma knife radiosurgery: A two-patient case series and a review of literature. *Surg Neurol Int*. 2020;11:29. DOI: 10.25259/SNI_406_2019.

13. Tokarev AS, Rak VA, Sinkin MV, Evdokimova OL, Stepanov VN, Koynash GV, Krieg SM, Krylov VV. Appliance of navigated transcranial magnetic stimulation in radiosurgery for brain metastases. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37(1):50–55. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000621.

14. Карташев А.В., Войтенков В.Б., Киселёва Л.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике глиом головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2013;59(2):22–26. [Kartashev AV, Voitenkov VB, Kiseleva LN. Transcranial magnetic stimulation in the diagnosis of cerebral gliomas. *Voprosy onkologii*. 2013;59(2):22–26. (In Russ.)]

15. Ekusheva EV, Vendrova MI, Danilov AB, Vein AM. The contributions of the right and left hemispheres of the brain to the polymorphism and heterogeneity of pyramidal syndrome. *Neurosci Behav Physiol*. 2005;35(3):229–234. DOI: 10.1007/s11055-005-0047-8.

Сведения об авторах

Карташев Артём Владимирович, канд. мед. наук, врач-радиотерапевт, ст. науч. сотр., отдел лучевых и комбинированных методов лечения, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России; доц., каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; arxiator@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6714-6413>

Чиркин Владислав Юрьевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 9831766@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0610-1131>

Ильин Николай Васильевич, докт. мед. наук, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России; ilyin_prof@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>

Войтенков Владислав Борисович, канд. мед. наук, зав., отделение функциональной диагностики, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»; доц., каф. нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; vlad203@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Виноградова Юлия Николаевна, докт. мед. наук, врач-радиотерапевт, рук., отд. лучевых и комбинированных методов лечения; доц., каф. радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России; winogradova68@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0938-5213>

Author details

Artem V. Kartashev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Radiotherapist, Senior Researcher, Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova of the Ministry of Health of Russia; Assoc. Prof., Depart. of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; arxiator@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6714-6413>

Vladislav Yu. Chirkin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, V.A. Almazov National Medical Research Center; 9831766@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0610-1131>

Nikolaj V. Il'in, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova of the Ministry of Health of Russia; ilyin_prof@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>

Vladislav B. Voitenkov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, Depart. of Functional Diagnostics, FSBI Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the FMBA of Russia; Assoc. Prof., Depart. of Nervous Diseases

and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the FMBA; vlad203@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Yuliya N. Vinogradova, M.D., Doct. Sci. (Med.), Radiotherapist, Head, Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment; Assoc. Prof., Depart. of Radiology, Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov; winogradova68@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0938-5213>

Биохимические маркёры степени тяжести и возникновения негладкого течения псевдотуберкулёза у детей

О.Л. Носарева*, А.П. Помогаева, Е.А. Степовая, Е.В. Шахристова, Р.М. Карпов

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

Реферат

Актуальность. В настоящее время псевдотуберкулёз характеризуется высокой заболеваемостью у детей и занимает второе место по частоте среди острых кишечных инфекций, уступая шигеллёзам. Актуален поиск взаимосвязей между ранними изменениями метаболизма клеток, нарушениями функций отдельных органов и систем организма при патогенном воздействии инфекционного агента и степенью тяжести, возникновением негладкого течения псевдотуберкулёза у детей.

Цель. Поиск биохимических маркёров для прогнозирования степени тяжести и возникновения негладкого варианта течения псевдотуберкулёза у детей.

Материал и методы исследования. Выполнено проспективное исследование 125 пациентов с псевдотуберкулёзом в периоды разгара заболевания, ранней реконвалесценции, выздоровления: 17 — с лёгкой степенью тяжести и гладким течением заболевания; 64 — со средней степенью тяжести и гладким течением болезни; 28 — со средней степенью тяжести и негладким течением; 16 — с высокой степенью тяжести и негладким течением заболевания. Группа сравнения — 45 детей из группы здоровья ПА. Распределение обследованных детей по полу было равным, возраст составил от 9 до 13 лет. Спектрофотометрическим методом определено следующее: в плазме крови — содержание малонового диальдегида; в эритроцитах — концентрация восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и каталазы. Выполнен расчёт величин соотношений: восстановленный глутатион/малоновый диальдегид, восстановленный глутатион/глутатионредуктаза, восстановленный глутатион/глутатионпероксидаза, восстановленный глутатион/глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза/каталаза. Нормальность распределения полученных данных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, проверку статистических гипотез о различии между исследуемыми группами — непараметрическим критерием Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В острый период заболевания на основании проведённого анализа установили статистически значимое снижение величин соотношений восстановленный глутатион/малоновый диальдегид, восстановленный глутатион/глутатионредуктаза, восстановленный глутатион/глутатионпероксидаза в 3,0, 3,5 и 3,1 раза соответственно ($p < 0,05$) при лёгкой степени тяжести и гладком течении; в 5,3, 5,1 и 3,8 раза ($p < 0,05$) при средней степени тяжести и гладком течении; в 5,8, 4,0 и 3,0 раза ($p < 0,05$) при средней степени тяжести и негладком течении; в 8,1 и 6,1 раза ($p < 0,05$) при тяжёлой степени тяжести и негладком течении относительно контрольных величин. Однако в период ранней реконвалесценции негладкого течения данные показатели значимо снижались в 2,2, 4,4 и 1,8 раза ($p < 0,05$) при средней степени тяжести и в 3,4, 6,8 и 2,2 раза ($p < 0,05$) при тяжёлой степени тяжести относительно контрольных величин.

Вывод. Прогностически значимыми критериями увеличения степени тяжести и возникновения негладкого течения псевдотуберкулёза у детей в острый период заболевания является снижение величин соотношений восстановленный глутатион/малоновый диальдегид менее 17,0, восстановленный глутатион/глутатионредуктаза ниже 38,0 и восстановленный глутатион/глутатионпероксидаза менее 12,0.

Ключевые слова: дети, псевдотуберкулёз, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, система глутатиона.

Для цитирования: Носарева О.Л., Помогаева А.П., Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Карпов Р.М. Биохимические маркёры степени тяжести и возникновения негладкого течения псевдотуберкулёза у детей. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):211–220. DOI: 10.17816/KMJ2022-211.

*Для переписки: olnosareva@yandex.ru

Поступила 11.08.2021; принята в печать 11.10.2021;

опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: olnosareva@yandex.ru

Submitted 11.08.2021; accepted 11.10.2021;

published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-211

Biochemical markers of the severity and occurrence of non-smooth course of pseudotuberculosis in children

O.L. Nosareva*, A.P. Pomogaeva, E.A. Stepovaya, E.V. Shakhristova, R.M. Karpov
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract

Background. Currently, pseudotuberculosis is characterized by a high incidence in children and it is the second acute intestinal infection by frequency after shigellosis. The search for relationships between early changes in cell metabolism, dysfunctions of some organs and body systems under the pathogenic effect of an infectious agent and the severity, the occurrence of a non-smooth course of pseudotuberculosis in children is relevant.

Aim. Search for biochemical markers to predict the severity and occurrence of a non-smooth variant of the course of pseudotuberculosis in children.

Material and methods. A prospective study was performed in 125 patients with pseudotuberculosis during periods of the disease height, early convalescence and recovery: 17 patients with mild severity and a smooth course of the disease; 64 — with moderate severity and smooth course of the disease; 28 — with moderate severity and non-smooth course, 16 — with high severity and non-smooth course of the disease. The comparison group consisted of 45 children from the IIA health group. The distribution of the examined children by sex was equal, the age ranged from 9 to 13 years. The spectrophotometric method determined the following: in blood plasma — the content of malondialdehyde; in erythrocytes — the concentration of reduced glutathione, the activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase and catalase. The following ratios were calculated: reduced glutathione/malondialdehyde, reduced glutathione/glutathione reductase, reduced glutathione/glutathione peroxidase, reduced glutathione/glutathione S-transferase, glutathione peroxidase/catalase. Normality of the obtained data distribution was checked using the Shapiro–Wilk test, and the statistical hypotheses about the difference between the studied groups were checked using the nonparametric Mann–Whitney test at a significance level of $p < 0.05$.

Results. In the acute period of the disease, based on the analysis, a statistically significant decrease in the ratios of reduced glutathione/malonic dialdehyde, reduced glutathione/glutathione reductase, reduced glutathione/glutathione peroxidase by 3.0, 3.5 and 3.1 times, respectively, was established ($p < 0.05$) in patients with mild severity and smooth course; 5.3, 5.1 and 3.8 times ($p < 0.05$) — with moderate severity and smooth course; 5.8, 4.0 and 3.0 times ($p < 0.05$) — with moderate severity and non-smooth course; by 8.1 and 6.1 times ($p < 0.05$) — with heavy severity and non-smooth course relative to control values. However, during the period of early convalescence of a non-smooth course, these indicators significantly decreased by 2.2, 4.4 and 1.8 times ($p < 0.05$) in patients with moderate severity and by 3.4, 6.8 and 2.2 times ($p < 0.05$) — with heavy severity relative to control values.

Conclusion. Prognostically significant criteria for an increase in the severity and occurrence of a non-smooth course of pseudotuberculosis in children in the acute period of the disease are a decrease in the ratios of reduced glutathione/malonic dialdehyde less than 17.0, reduced glutathione/glutathione reductase below 38.0 and reduced glutathione/glutathione peroxidase less than 12.0.

Keywords: children, pseudotuberculosis, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, glutathione system.

For citation: Nosareva OL, Pomogaeva AP, Stepovaya EA, Shakhristova EV, Karpov RM. Biochemical markers of the severity and occurrence of non-smooth course of pseudotuberculosis in children. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):211–220. DOI: 10.17816/KMJ2022-211.

Актуальность

В настоящее время особую актуальность приобретают исследования, позволяющие выявить ранние изменения метаболизма клеток, нарушение функций отдельных органов и систем организма при патогенном воздействии инфекционного агента. Известно, что развитие инфекционного процесса сопряжено с активацией свободнорадикальных процессов и формированием окислительного стресса, проявления которого зависят во многом от мощности антиоксидантной системы организма [1–3].

Псевдотуберкулёз (ПТ) — острое кишечное инфекционное сапрозоонозное заболевание. У возбудителя *Yersinia pseudotuberculosis* присутствует целый ряд токсинов: термостабильный и термолабильный энтеротоксины, цитотоксин, факторы, нарушающие проницаемость сосудов кожи (ранний и поздний), а также летальный токсин, способствующие при внедрении бактерии не только усиленной генерации эффекторными клетками макроорганизма активных форм кислорода, но и нарушению проницаемости сосудов и микроциркуляции органов [4, 5].

Особенность течения ПТ у детей — развитие негладкого течения (до 55% случаев), даже при своевременно назначенной антибиотикотерапии [6]. Изучение влияния продуктов свободнорадикального окисления при внедрении *Yersinia pseudotuberculosis* на компоненты антиоксидантной защиты клетки позволит выявить факторы, способствующие возникновению более тяжёлого и негладкого течения воспаления. В современных условиях в клинической лабораторной диагностике актуален поиск биохимических маркёров и закономерностей их изменения, позволяющих прогнозировать в острый период болезни возникновение более выраженной тяжести заболевания, а при угасании клинических симптомов — возможность возникновения рецидива воспалительного процесса.

Цель

Цель исследования — поиск биохимических маркёров для прогнозирования увеличения тяжести и негладкого варианта течения ПТ у детей.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование были включены 125 больных ПТ, госпитализированных в детскую инфекционную больницу им. заслуженного врача РФ Г.Е. Сибирцева г. Томска. Все пациенты были разделены на четыре группы:

- первая группа — 17 пациентов (средний возраст $9,96 \pm 0,56$ года) с лёгкой степенью тяжести и гладким течением заболевания;
- вторая группа — 64 пациента (средний возраст $10,39 \pm 0,43$ года) со средней степенью тяжести и гладким течением болезни;
- третья группа — 28 пациентов (средний возраст $11,00 \pm 0,71$ года) со средней степенью тяжести и негладким течением;
- четвёртая группа — 16 больных (средний возраст $12,00 \pm 0,55$ года) с тяжёлой степенью тяжести и негладким течением заболевания.

Диагноз ПТ соответствовал современным стандартам диагностики [7]. Распределение детей по полу было одинаковым. У 77,4% детей заболевание было расценено как спорадическое. Больных госпитализировали в течение всего года, но 78,0% из них — в период с февраля по июнь. Пациенты получали общепринятую терапию.

Группа сравнения (контроль) была сформирована из 45 детей (средний возраст $9,98 \pm 0,44$ года) с группой здоровья IIА.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения

и одобрено этическим комитетом при Сибирском государственном медицинском университете (протокол №4267 от 21.09.2015).

Путём пункции локтевой вены утром натощак забирали кровь в количестве 5 мл с добавлением гепарина натрия (25 ЕД/мл). Далее получали плазму крови и эритроциты методом центрифугирования при 3000 об./мин (СМ-6 ELMi, Латвия) в течение 15 мин. Плазму крови использовали для определения содержания малонового диальдегида (МДА). Осадок эритроцитов трижды промывали холодным 0,9% раствором натрия хлорида, далее готовили лизаты с помощью холодной дистиллированной воды: 1:10 — для определения содержания восстановленного глутатиона (ВГ) и активности глутатионредуктазы (ГР), глутатион-S-трансферазы (GST); 1:200 — для определения активности каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГПО).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по концентрации МДА, образующего триметиновый комплекс с тиобарбитуровой кислотой с максимумом поглощения при 532 нм [8].

Неферментативное звено антиоксидантной защиты изучали путём определения содержания ВГ по реакции SH-групп трипептида с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной кислотой) и образованию продукта с максимумом поглощения при 412 нм после предварительного осаждения белков 5% раствором сульфосалициловой кислоты; ферментативное звено — с помощью определения активности ГР (КФ 1.8.1.7) по НАДФН-зависимому¹ превращению окисленной формы глутатиона в восстановленную, ГПО (КФ 1.11.1.9) — по способности фермента катализировать реакцию взаимодействия ВГ с гидроперекисью т-бутила; GST (КФ 2.5.1.18) — методом, основанным на скорости образования глутатион-S-2,4-динитробензола в реакции между ВГ и 1-хлор-2,4-динитробензолом; КАТ (КФ 1.11.1.6) — по скорости утилизации водорода пероксида в реакционной смеси [9].

Концентрацию белка в пробах определяли биуретовым методом согласно протоколу производителя Протеин-Ново (Вектор-Бест, Новосибирск). Оптическую плотность проб регистрировали на спектрофотометре СФ-2000-02 (Спектр, Россия). Затем на основе полученных результатов проводили расчёт величин интегральных показателей: ВГ/МДА, ВГ/ГР, ВГ/ГПО, ВГ/GST, ГПО/КАТ.

¹НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (восстановленная форма).

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида в плазме крови, восстановленного глутатиона и активность каталазы в эритроцитах у детей, больных псевдотуберкулёзом с различной степенью тяжести, гладким и негладким течением, Ме ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Группы детей	Период болезни	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Восстановленный глутатион, мкмоль/л	Каталаза, ммоль/мин×г белка
Контроль, n=45		2,58 (2,32–2,73)	120,03 (115,02–146,00)	1,56 (1,35–1,82)
Первая группа, n=17	ОП	5,45 (4,78–5,90)*	86,00 (78,12–88,09)*	2,34 (2,12–2,37)*
	В	2,87 (2,39–3,05)	95,33 (93,01–99,20)*	1,48 (1,35–1,80)
Вторая группа, n=64	ОП	6,07 (5,30–7,05)*	58,50 (55,10–66,00)*.*	2,73 (2,48–3,03)*
	В	3,00 (2,64–3,23)	89,00 (84,00–94,00)*	1,33 (0,96–1,56)
Третья группа, n=28	ОП	6,50 (6,12–6,90)*	59,00 (55,00–61,01)*.*	2,85 (2,70–3,57)*.*
	РР	3,68 (3,45–3,90)*	81,50 (74,00–89,00)*	2,60 (2,47–2,73)*
	В	3,64 (2,96–3,90)*	90,50 (89,10–98,00)*	1,77 (1,53–1,78)
Четвёртая группа, n=16	ОП	8,59 (7,05–8,97)*.*	55,00 (54,05–56,00)*.*	2,64 (2,60–2,73)*
	РР	4,20 (4,01–4,50)*	62,00 (60,00–65,00)*	2,73 (2,70–2,77)*
	В	2,90 (2,83–3,02)*	79,00 (77,50–80,00)*	1,56 (1,35–1,78)

Примечание: ОП — острый период; В — период выздоровления; РР — период ранней реконвалесценции; $p < 0,05$ — *по сравнению с контролем, *по сравнению с первой группой.

Таблица 2. Активность глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах у детей, больных псевдотуберкулёзом с различной степенью тяжести, гладким и негладким течением, Ме ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Группы детей	Период болезни	Глутатионредуктаза, мкмоль/мин×г белка	Глутатионпероксидаза, моль/мин×г белка	Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мин×г белка
Контроль, n=45		0,90 (0,42–1,23)	4,20 (3,32–4,94)	0,92 (0,38–1,39)
Первая группа, n=17	ОП	2,18 (2,12–2,33)*	6,89 (6,68–7,83)*	2,76 (2,54–2,78)*
	В	1,13 (0,90–1,30)	4,01 (3,32–4,95)	1,19 (0,87–1,77)
Вторая группа, n=64	ОП	2,45 (2,30–2,70)*	6,50 (6,01–8,11)*	3,01 (2,78–3,70)*.*
	В	1,40 (1,12–1,56)	3,99 (3,52–4,20)	1,07 (0,87–1,39)
Третья группа, n=28	ОП	1,93 (1,67–2,16)*.*	5,90 (4,70–6,29)*	2,42 (2,10–2,78)*
	РР	3,32 (2,03–4,62)*	4,30 (4,10–4,50)	2,75 (2,60–2,90)*
	В	1,01 (0,98–1,23)	3,13 (2,27–4,01)	1,27 (1,23–1,77)
Четвёртая группа, n=16	ОП	2,56 (2,47–2,60)*	1,98 (1,80–2,54)*.*	1,23 (1,09–1,34)
	РР	3,10 (3,09–3,12)*	3,98 (3,83–4,01)	1,34 (1,23–1,45)
	В	3,91 (3,09–3,99)*	2,10 (1,46–2,13)*	2,16 (2,01–2,73)*

Примечание: ОП — острый период; В — период выздоровления; РР — период ранней реконвалесценции; $p < 0,05$ — *по сравнению с контролем, *по сравнению с первой группой, *по сравнению со второй группой.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Результаты представляли в виде медианы (Ме), верхнего и нижнего квартилей ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$). Проверка полученных данных на нормальность распределения осуществлена с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни вследствие несоответствия выборок нормальному распределению. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Острый период инфекционного воспаления сопровождался активной наработкой продуктов перекисного окисления и расходом ВГ на снижение их повреждающего эффекта. Наряду с этим происходила активация глутатион-зависимых ферментов и КАТ. Нами было показано значимое увеличение концентрации МДА ($p < 0,05$) в плазме крови и снижение содержания ВГ ($p < 0,05$) в эритроцитах пропорционально степени тяжести ПТ у детей относительно результатов, полученных в контрольной группе (табл. 1, 2).

Таблица 3. Интегральные показатели у детей, больных псевдотуберкулёзом с различной степенью тяжести, гладким и негладким течением, Me ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Группы детей	Период болезни	ВГ/МДА	ВГ/ГР	ВГ/ГПО
Контроль, n=45		49,68 (42,40–55,74)	131,58 (95,24–170,08)	34,53 (25,25–42,22)
Первая группа, n=17	ОП	16,32 (13,64–17,49)*	37,61 (36,45–40,18)*	11,32 (10,35–12,69)*
	В	33,28 (31,15–40,34)	86,38 (73,85–105,03)	23,50 (19,45–28,65)
Вторая группа, n=64	ОП	9,31 (8,08–11,86)*	25,88 (22,92–29,18)*	9,13 (7,52–10,56)*
	В	29,96 (25,83–34,57)*	63,57 (56,54–83,81)*	23,66 (19,46–27,03)*
Третья группа, n=28	ОП	8,60 (8,36–9,52)*	32,94 (25,21–34,38)*	11,47 (9,54–11,70)*
	РР	22,39 (18,97–25,80)*	29,94 (16,03–43,84)*	18,91 (18,05–19,78)*
	В	27,57 (23,64–32,13)*	84,73 (79,67–89,45)	30,75 (24,16–43,27)
Четвёртая группа, n=16	ОП	6,13 (5,82–7,66)*	21,48 (19,23–21,86)*	27,27 (21,65–27,78)
	РР	14,44 (14,29–14,96)*	19,35 (19,23–21,04)*	15,79 (14,96–16,33)*
	В	27,59 (26,16–28,21)*	20,20 (19,80–25,89)*	38,28 (37,09–54,48)

Примечание: ВГ — восстановленный глутатион; МДА — малоновый диальдегид; ГР — глутатионредуктаза; ГПО — глутатионпероксидаза; ОП — острый период; В — период выздоровления; РР — период ранней реконвалесценции; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Ответной реакцией на снижение концентрации ВГ было значимое увеличение активности ГР ($p < 0,05$) в эритроцитах по отношению к контрольному значению. При этом при увеличении тяжести воспалительного процесса возникал дисбаланс в работе ферментов, использующих ВГ в качестве одного из субстратов реакции — ГПО и GST, вероятнее всего, из-за его недостатка и/или повреждающего действия активных кислородных метаболитов на молекулы ферментов (см. табл. 1, 2). В период ранней реконвалесценции, который соответствовал угасанию клинических симптомов, у детей со средней и тяжёлой степенью тяжести ПТ в плазме крови происходило значимое увеличение содержания МДА, в эритроцитах зафиксировано значимое снижение концентрации ВГ, повышение активности КАТ и ГР на фоне сопоставимых значений ГПО и GST относительно результатов, полученных в контрольной группе (см. табл. 1, 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при нарастании степени тяжести инфекционного процесса происходило формирование более выраженного окислительного стресса в организме ребёнка, и при этом от адекватности функционирования внутриклеточных антиоксидантных систем зависели прогноз и исход заболевания.

На следующем этапе работы мы рассчитали соотношения полученных показателей с целью поиска закономерностей их изменения в соответствии с тяжестью инфекционного процесса. В разгар клинической симптоматики лёгкой

степени тяжести ПТ нами были зафиксированы самые минимальные изменения расчётных величин соотношений по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе детей: значимое снижение величины соотношения ВГ/МДА в 3,0 раза ($p < 0,05$), ВГ/ГР — в 3,5 раза ($p < 0,05$), ВГ/ГПО — в 3,1 раза ($p < 0,05$), ВГ/GST — в 4,4 раза ($p < 0,05$). Фаза выздоровления у пациентов с лёгкой степенью ПТ характеризовалась отсутствием значимых различий всех расчётных величин по сравнению с показателями у здоровых детей (табл. 3, 4).

Острый период гладкого течения ПТ средней степени тяжести характеризовался более значимым снижением величин интегральных показателей: ВГ/МДА — в 5,3 раза ($p < 0,05$), ВГ/ГР — в 5,1 раза ($p < 0,05$), ВГ/ГПО — в 3,8 раза ($p < 0,05$), ВГ/GST — в 7,0 раз ($p < 0,05$) относительно аналогичных значений у детей контрольной группы. В период выздоровления у пациентов с гладким течением средней степени тяжести ПТ происходило увеличение всех изучаемых интегральных показателей, но значений контрольной группы они не достигали, и при этом были значимо снижены ($p < 0,05$) величины соотношений ВГ/МДА, ВГ/ГР и ВГ/ГПО на фоне сопоставимых показателей ВГ/GST и ГПО/КАТ относительно аналогичных значений, полученных у здоровых детей (см. табл. 3, 4).

При негладком течении ПТ средней степени тяжести в острый период произошло значимое снижение величины соотношения ВГ/МДА в 5,8 раза ($p < 0,05$), ВГ/ГР — в 4,0 раза ($p < 0,05$),

Таблица 4. Интегральные показатели у детей, больных псевдотуберкулёзом с различной степенью тяжести, гладким и негладким течением, Me ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Группы детей	Период болезни	ВГ/GST	ГПО/КАТ
Контрольная группа, n=45		138,73 (84,99–202,47)	2,57 (1,89–3,27)
Первая группа, n=17	ОП	31,30 (25,91–34,65)*	3,14 (2,82–3,36)
	В	88,45 (53,82–109,83)	2,81 (2,31–3,27)
Вторая группа, n=64	ОП	19,93 (17,70–22,08)*	2,45 (2,08–3,22)
	В	77,88 (65,71–112,14)	2,97 (2,44–4,26)
Третья группа, n=28	ОП	22,92 (21,58–26,32)*	1,52 (1,32–2,62)
	РР	29,87 (25,52–34,23)*	1,66 (1,50–1,82)
	В	71,53 (60,47–73,25)*	1,80 (1,32–2,27)
Четвёртая группа, n=16	ОП	43,90 (41,04–45,87)*	0,73 (0,68–0,96)*
	РР	44,78 (41,38–52,85)*	1,47 (1,35–1,52)*
	В	37,77 (28,94–40,98)*	1,36 (0,81–1,55)*

Примечание: ВГ — восстановленный глутатион; GST — глутатион-S-трансфераза; ГПО — глутатионпероксидаза; КАТ — каталаза; ОП — острый период; В — период выздоровления; РР — период ранней реконвалесценции; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ВГ/ГПО — в 3,0 раза ($p < 0,05$), ВГ/GST — в 6,1 раза ($p < 0,05$) относительно показателя в контрольной группе. При угасании клинической симптоматики в период ранней реконвалесценции происходило повышение значений расчётных показателей, но они также были значительно ниже соответствующих величин у детей контрольной группы: ВГ/МДА — в 2,2 раза ($p < 0,05$), ВГ/ГР — в 4,4 раза ($p < 0,05$), ВГ/ГПО — в 1,8 раза ($p < 0,05$), ВГ/GST — в 4,6 раза ($p < 0,05$). Фаза выздоровления у этих пациентов характеризовалась сопоставимыми величинами интегральных показателей ВГ/ГР и ВГ/ГПО, а величины ВГ/МДА (в 1,8 раза; $p < 0,05$) и ВГ/GST (в 1,9 раза; $p < 0,05$) были ниже значений, полученных у здоровых детей (см. табл. 3, 4).

Во всех описанных группах (первой, второй и третьей) у обследованных пациентов как в острый период и в период ранней реконвалесценции, так и в фазу выздоровления значение величины соотношения ГПО/КАТ было сопоставимо с аналогичным показателем у детей контрольной группы (см. табл. 3, 4).

Самое низкое значение величин соотношений ВГ/МДА и ВГ/ГР зарегистрировано в острый период негладкого течения ПТ тяжёлой степени, оно было значительно ниже соответствующих параметров у здоровых детей — в 8,1 раза ($p < 0,05$) и 6,1 раза ($p < 0,05$) соответственно. Изучаемые показатели у больных оставались значительно ниже в период ранней реконвалесценции — в 3,4 раза ($p < 0,05$) и 6,8 раза ($p < 0,05$), а также в фазу выздоровления — в 1,8 раза ($p < 0,05$) и в 6,5 раза ($p < 0,05$)

соответственно относительно значений, полученных в контрольной группе детей (см. табл. 3).

Интегральный показатель ВГ/ГПО в острый период и в фазу выздоровления негладкого течения тяжёлой степени ПТ имел сопоставимые значения, а в период ранней реконвалесценции был значительно ниже — в 2,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у здоровых детей (см. табл. 3).

Динамика изменения величины соотношения ВГ/GST у детей этой группы была иной, чем у пациентов с лёгкой и средней степенью заболевания. Так, в разгар клинической симптоматики значение величины соотношения ВГ/GST было значительно ниже — в 3,2 раза ($p < 0,05$), в фазу ранней реконвалесценции — в 3,1 раза ($p < 0,05$), а при выздоровлении — в 3,7 раза относительно контрольного результата (см. табл. 4).

Помимо этого, при негладком течении тяжёлой степени ПТ нами были установлены самые низкие значения величины соотношения ГПО/КАТ относительно контрольных величин: в острый период — снижение в 3,5 раза ($p < 0,05$), в период ранней реконвалесценции — в 1,7 раза ($p < 0,05$), в фазу выздоровления — в 1,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателем, полученным у здоровых детей (см. табл. 4).

Обсуждение

Большое разнообразие прооксидантов и антиоксидантов, специфичность последних по отношению к определённым активным формам кислорода создают трудности их определения

в системах как *in vitro*, так и *in vivo*. На основании того, что полученные результаты имеют функциональную взаимосвязь, нами было принято решение вычислить величины интегральных соотношений и сопоставить полученные результаты со степенью и течением ПТ у детей с целью обоснования их прогностической значимости. Эти расчётные величины позволяют охарактеризовать активность антиоксидантных систем при разных степенях тяжести и течении воспалительного процесса у детей.

Плазматическая мембрана выполняет основную барьерную функцию [10], защищая клетку от действия прооксидантов и токсинов инфекционного агента. Структурно-функциональные перестройки мембраны вследствие усиления активности процессов перекисного окисления липидов способствуют изменению её барьерных свойств [11, 12]. Учитывая, что вероятность диффузии из клетки МДА во внеклеточную жидкость (в том числе в плазму крови) одинакова [13] и что основным компонентом антиоксидантной защиты эритроцита служит ВГ [14, 15], был предложен интегральный показатель отношения концентрации ВГ в эритроцитах к содержанию МДА в плазме крови.

Ферментативное звено системы глутатиона представлено основными ферментами: ГПО, GST и ГР [3, 16–19]. Расчётный показатель «содержание ВГ эритроциты/активность ГР эритроциты» позволил оценить адекватность регенерации окисленной формы глутатиона в восстановленную, а величины соотношений «содержание ВГ эритроциты/активность ГПО эритроциты» и «содержание ВГ эритроциты/активность GST эритроциты» отражали не только достаточность поступления ВГ в качестве одного из субстратов реакций, но и, в случае работы GST, мощность детоксикационной функции организма. Соотношение величин эритроцитарной активности ГПО и КАТ показывало вклад одного из ферментов в обезвреживание перекисей в клетке.

Анализ данных, полученных в динамике ПТ при различных степенях тяжести и вариантах течения у детей, позволил чётко установить угнетение функциональной активности системы глутатиона в целом как в острый период, так и в период ранней реконвалесценции, а также отсутствие нормализации показателей в фазу выздоровления при исчезновении клинических симптомов болезни.

На основании полученных данных и постоянного динамики выявленных изменений можно выделить интегральные соотношения для прогнозирования тяжести и характера течения заболевания у детей. Самыми значимыми

в прогнозе развития негладкого течения ПТ интегральными показателями являются ВГ/МДА, ГПО/КАТ и ВГ/ГР. Чем тяжелее была степень ПТ, тем меньшие значения величины этих соотношений были нами зарегистрированы. В период ранней реконвалесценции заболевания у больных при угасании клинических симптомов о формировании негладкого течения средней и тяжёлой степени ПТ свидетельствовали низкие значения изучаемых величин соотношений по сравнению с показателями этих же величин у здоровых детей.

На основании анализа величин соотношения активностей ГПО и КАТ можно определить вклад каждого из этих ферментов в утилизацию пероксида водорода в эритроцитах при остром воспалении. Сопоставимые значения индекса ГПО/КАТ на начальном этапе заболевания по сравнению с контрольной величиной указывают на больший вклад ГПО в утилизацию водорода пероксида, чем КАТ. Снижение соотношения указывает, наоборот, на преобладание активности КАТ над ГПО, что проявляется при увеличении тяжести клинических проявлений ПТ.

По этой причине при изучении изменения величины ГПО/КАТ следует обратить внимание на то обстоятельство, что отсутствие увеличения индекса в период ранней реконвалесценции может быть прогностически неблагоприятным признаком возникновения негладкого течения ПТ, а снижение этого показателя в период разгара клинической симптоматики указывает на формирование самой тяжёлой степени ПТ.

Таким образом, при негладком течении тяжёлой степени ПТ низкое значение величины соотношения ГПО/КАТ указывало не только на преобладающее увеличение активности КАТ, но и на высокий уровень H_2O_2 в клетке и возможность проявления повреждающего действия этой активной формы кислорода на внутриклеточные органеллы и плазматическую мембрану клетки.

Выявленная динамика изменения величины соотношения ВГ/ГПО при негладком течении ПТ, вероятно, связана с более выраженным окислительным стрессом, результатом чего становится ингибирование ГПО активными кислородными метаболитами и закислением внутриклеточной среды в острый период болезни. Адекватная работа ГПО в глутатионовой системе может осуществляться только при своевременной активной регенерации окисленного глутатиона в глутатионредуктазной реакции [16, 17, 19].

Из вышесказанного следует, что не только накопление продуктов перекисидации липидов, но и уровень ВГ в клетках существенно влияет на тяжесть ПТ у детей, а показатель его содержания в эритроцитах у больных высокоинформативен в прогнозировании негладкого течения среднетяжёлой и тяжёлой форм заболевания уже в начальный период.

Пациенты со среднетяжёлой формой ПТ составляли основную долю заболевших детей, поэтому наиболее важно выявление критериев, способствующих прогнозированию негладкого течения болезни. Среди описанных интегральных показателей лучшим критерием прогноза служила величина соотношения ВГ/МДА, поскольку в случае негладкого течения болезни средней и тяжёлой степени при исчезновении клинических симптомов в период ранней реконвалесценции регистрировалось значимое снижение только величины указанного индекса. В фазу выздоровления данный показатель у пациентов со средней и тяжёлой степенью ПТ повышался, но значений контроля не достигал.

Выявленные закономерности позволяют использовать расчёт индекса ВГ/МДА для прогноза динамики и оценки тяжести ПТ у детей в начальный период заболевания. Концентрацию МДА определяли в плазме крови, следовательно, оценивали состояние процессов перекисного окисления липидов в организме в целом. Интерпретация полученных результатов в эритроцитах крови отражает внутриклеточные процессы поддержания антиоксидантного баланса.

Определение уровня ВГ и МДА технически просто и экономически выгодно, не требует использования дорогостоящих оборудования и реактивов, его можно проводить в обычных клиничко-диагностических лабораториях. Для выполнения анализа не требуется дополнительного взятия крови, так как можно использовать плазму крови и эритроцитарную массу после стандартных методик (коагулограмма) с применением гепаринизированной крови пациента. Использование эритроцитов позволяет получить достаточное количество материала для исследования. Всё это делает определение величины соотношения показателей ВГ и МДА весьма перспективным для широкого внедрения в клиническую практику.

Заключение

Таким образом, оценивая интегральные показатели соотношения ВГ и МДА, ВГ и ГПО, ВГ и ГР, ГПО и КАТ на начальном этапе заболевания и в период ранней реконвалесценции, мож-

но прогнозировать характер течения ПТ и при необходимости эффективно назначить дополнительную коррекционную антиоксидантную терапию.

На основании полученных нами данных прогностически ценными критериями увеличения степени тяжести и возникновения негладкого течения заболевания служат снижение в острый период ПТ абсолютных величин соотношений ВГ/МДА ниже 17,0, ВГ/ГР — ниже 38,0, ВГ/ГПО — ниже 12,0, а также отсутствие восстановления указанных индексов до контрольных значений в период ранней реконвалесценции.

При выявлении снижения содержания ВГ в эритроцитах в острый период ПТ необходимо в дальнейшем определять при угасании клинических симптомов полный спектр показателей системы глутатиона (содержание ВГ, активность ГР и ГПО) и активность КАТ для выявления степени дисбаланса ферментативного звена антиоксидантной защиты у детей со среднетяжёлой и тяжёлой формами ПТ с целью прогнозирования варианта течения болезни.

Вывод

Прогностически значимые критерии увеличения степени тяжести и возникновения негладкого течения псевдотуберкулёза у детей: в острый период заболевания — снижение абсолютных величин соотношений восстановленный глутатион/малоновый диальдегид менее 17,0, восстановленный глутатион/глутатионредуктаза ниже 38,0 и восстановленный глутатион/глутатионпероксидаза менее 12,0; в период ранней реконвалесценции — отсутствие увеличения указанных индексов.

Участие авторов. О.Л.Н., А.П.П. и С.Е.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; О.Л.Н. — сбор и обработка материалов, написание текста; О.Л.Н., Е.В.Ш. и К.Р.М. — написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lei Y, Wang K, Deng L, Chen Y, Nice EC, Huang C. Redox regulation of inflammation: old elements, a new story. *Med Res Rev.* 2015;35(2):306–340. DOI: 10.1002/med.21330.
2. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания.* Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2017. 284 с.

[Men'shchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar' IA, Trufakin VA. *Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolovaniya*. (Oxidative stress. Pathological states and diseases.) Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2017. 284 p. (In Russ.)]

3. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):532–553. DOI: 10.1159/000485089.

4. Kuznetsova TA, Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI. Pathogenetic role of *Yersinia pseudotuberculosis* endotoxin in hemostasis and microcirculation disturbances. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150(5):619–623. DOI: 10.1007/s10517-011-1205-3.

5. Grabowski B, Schmidt MA, Rüter C. Immunomodulatory *Yersinia* outer proteins (Yops) — useful tools for bacteria and humans alike. *Virulence*. 2017;8(7):1124–1147. DOI: 10.1080/21505594.2017.

6. Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных. *Лечащий врач*. 2010;(10):26–33. [Shestakova IV, Yushchuk ND. Yersiniosis: extending traditional notions of diagnosis, treatment and clinical examination of patients. *Lechashchiy vrach*. 2010;(10):26–33. (In Russ.)]

7. Учайкин В.Ф., Гордеев А.В., Бениова С.Н. *Иерсиниозы у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 141 с. [Uchaykin VF, Gordeets AV, Beniova SN. *Iersiniozy u detey*. (Yersiniosis in children.) Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 141 p. (In Russ.)]

8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.К. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М.: Наука; 1972. 226 с. [Vladimirov YuA, Archakov AK. *Perekisnoye okisleniye lipidov v biologicheskikh membranakh*. (Lipid peroxidation in biological membranes.) Moscow: Nauka; 1972. 226 p. (In Russ.)]

9. *Медицинские лабораторные технологии*. Под ред. А.И. Карпищенко. Т. 2. СПб.: Интермедика; 1998. 656 с. [*Meditsinskie laboratornye tekhnologii*. (Medical laboratory techniques.) Karpishchenko AI, editor. Vol. 2. St. Petersburg: Intermedika; 1998. 656 p. (In Russ.)]

10. Agmon E, Stockwell BR. Lipid homeostasis and regulated cell death. *Curr Opin Chem Biol*. 2017;39:83–89. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.06.002.

11. Greene LE, Lincoln R, Cosa G. Rate of lipid peroxyl radical production during cellular homeosta-

sis unraveled via fluorescence imaging. *J Am Chem Soc*. 2017;139(44):15801–15811. DOI: 10.1021/jacs.7b08036.

12. Libardo MDJ, Wang TY, Pellois JP, Angeles-Boza AM. How does membrane oxidation affect cell delivery and cell killing? *Trends Biotechnol*. 2017;35(8):686–690. DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.03.015.

13. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. *Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты*. М.: МАИК Наука/Интерпериодика; 2001. 343 с. [Zenzov NK, Lankin VZ, Men'shchikova EB. *Okislitel'nyy stress: Biokhimicheskiy i patofiziologicheskii aspekty*. (Oxidative stress: biochemical and pathophysiological aspects.) Moscow: MAIK Nauka/Interperiodika; 2001. 343 p. (In Russ.)]

14. Van 't Erve TJ, Wagner BA, Ryckman KK, Raife TJ, Buettner GR. The concentration of glutathione in human erythrocytes is a heritable trait. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:742–749. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.002.

15. Teixeira P, Napoleão P, Saldanha C. S-nitrosoglutathione efflux in the erythrocyte. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;60(4):397–404. DOI: 10.3233/CH-141855.

16. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. *Биомедицинская химия*. 2009;55(3):255–277. [Kulinskiy VI, Kolesnichenko LS. Glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2009;55(3):255–277. (In Russ.)]

17. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014;54:299–348. [Kalini-na EV, Chernov NN, Novichkova MD. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2014;54:299–348. (In Russ.)]

18. Zuo L, Zhou T, Pannell BK, Ziegler AC, Best TM. Biological and physiological role of reactive oxygen species the good, the bad and the ugly. *Acta physiologica*. 2015;214(3):329–348. DOI: 10.1111/apha.12515.

19. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:27–42. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028.

Сведения об авторах

Носарева Ольга Леонидовна, докт. мед. наук, доц., проф., каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет; olnosareva@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7441-5554>

Помогаева Альбина Петровна, докт. мед. наук, проф., каф. детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет; pomogaevaap@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4883-2028>

Степовая Елена Алексеевна, докт. мед. наук, проф., каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет; muir@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9339-6304>

Шахристова Евгения Викторовна, канд. мед. наук, доц., каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет; shaxristova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-1137>

Карпов Руслан Мушвигович, студент, Сибирский государственный медицинский университет; kruslan147@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7233-1704>

Author details

Ol'ga L. Nosareva, M.D., Doct. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of biochemistry and molecular biology with course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University; olnosareva@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7441-5554>

Al'bina P. Pomogaeva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart. of children diseases, Siberian State Medical University; pomogaevaap@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4883-2028>

Elena A. Stepovaya, M.D., Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart. of biochemistry and molecular biology with course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University; muir@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9339-6304>

Evgenija V. Shakhristova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of biochemistry and molecular biology with course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University; shaxristova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-1137>

Ruslan M. Karpov, Stud., Siberian State Medical University; kruslan147@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7233-1704>

Эпидемиологический надзор за инфекциями области хирургического вмешательства при эндопротезировании крупных суставов

И.А. Булычёва^{1,2*}, К.А. Кондратьева¹, Г.Р. Якупова¹, А.И. Локоткова¹,
Э.Х. Мамкеев³, М.Р. Мазитов^{1,2}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Городская поликлиника №21, г. Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия —
филиал Российской медицинской академии последипломного
образования, г. Казань, Россия

Реферат

Эндопротезирование — надёжная и эффективная операция, позволяющая купировать болевой синдром и восстановить функцию суставов у пациентов. Несмотря на достигнутый прогресс и накопленный опыт в области эндопротезирования суставов, одним из ведущих осложнений послеоперационного периода являются инфекции области хирургического вмешательства. Они могут протекать как перипротезная инфекция, остеомиелит, сепсис и приводить к инвалидизации пациента или летальному исходу. Немаловажную роль играет систематизация факторов риска развития инфекционных осложнений как элемент оптимизации системы эпидемиологического надзора. Наиболее значимые факторы риска развития перипротезной инфекции — возраст, наличие сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, онкологические заболевания, артриты и системные коллагенозы), носительство резистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов, наличие инфекционно-воспалительного процесса как вне, так и в области оперативного вмешательства, а также внешние факторы (длительность оперативного вмешательства, проведение корректной антибиотикопрофилактики и опыт хирурга, выполняющего оперативное вмешательство). В мировой практике используют расчёт индекса риска инфекционных осложнений в области операции NNIS (от англ. National Nosocomial Infection Surveillance System). Данный критерий не учитывает всех потенциальных факторов риска. При организации системы эпидемиологического надзора в медицинской организации важно провести анализ и ранжирование выявленных факторов риска по степени влияния на развитие инфекционных осложнений. Это позволит выявить наиболее значимые модифицируемые факторы для разработки, внедрения и проведения организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий. Создание и внедрение стандартизированного предоперационного протокола, основанного на оценке факторов риска, позволит прогнозировать результат оперативного вмешательства и аргументировать стратегию и тактику профилактических мероприятий.

Ключевые слова: факторы риска, эндопротезирование, перипротезная инфекция, инфекция области хирургического вмешательства.

Для цитирования: Булычёва И.А., Кондратьева К.А., Якупова Г.Р., Локоткова А.И., Мамкеев Э.Х., Мазитов М.Р. Эпидемиологический надзор за инфекциями области хирургического вмешательства при эндопротезировании крупных суставов. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):221–229. DOI: 10.17816/KMJ2022-221.

*Для переписки: irina.a.bulycheva@mail.ru
Поступила 29.01.2021; принята в печать 21.09.2021;
опубликована: 12.04.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: irina.a.bulycheva@mail.ru
Submitted 29.01.2021; accepted 21.09.2021;
published: 12.04.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-221

Epidemiological surveillance of surgical site infections in large joint replacement

I.A. Bulycheva^{1,2*}, K.A. Kondratieva¹, G.R. Yakupova¹, A.L. Lokotkova¹, E.Kh. Mamkeev³, M.R. Mazitov^{1,2}¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²City Polyclinic No. 21, Kazan, Russia;³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Abstract

Joint replacement is a reliable and effective surgery that allows profound pain relief and restores joint function in patients. Despite the progress made and the experience gained in joint replacement, surgical site infection is one of the leading postoperative complications. It can proceed as a periprosthetic joint infection, osteomyelitis, sepsis and lead to disabled or dead outcomes. Systematization of risk factors for infectious complications plays an important role as an element of epidemiological surveillance system optimization. Age, the presence of concomitant diseases (for example, diabetes mellitus, cancer, arthritis and systemic collagenosis), carriage of antimicrobial-resistant microorganisms, infectious and inflammation both outside and in the area of surgery, and external factors (surgery duration, correct antibiotic prophylaxis and surgeon's experience) are the most significant risk factors for periprosthetic joint infection. In world practice, the National Nosocomial Infections Surveillance System surgical site infection risk index is used. This criterion does not consider all potential risk factors. It is important to analyze and rank the identified risk factors according to the impact on the development of infectious complications in organizing an epidemiological surveillance system process in a medical organization. Risk factors analysis will identify the most significant modifiable factors for the development, implementation and execution of organizational, preventive measures and epidemic control. The creation and implementation of a standardized preoperative protocol based on a risk factors assessment will allow predicting the surgery outcome and arguing the strategy and tactic of preventive measures.

Keywords: risk factors, joint replacement, prosthetic joint infection, surgical site infection.

For citation: Bulycheva IA, Kondratieva KA, Yakupova GR, Lokotkova AL, Mamkeev EKh, Mazitov MR. Epidemiological surveillance of surgical site infections in large joint replacement. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2): 221–229. DOI: 10.17816/KMJ2022-221.

Введение

Практика эндопротезирования крупных суставов значительно улучшает физические функции и качество жизни пациентов с патологией опорно-двигательной системы. В течение последних десятилетий во всём мире отмечена тенденция к значительному увеличению количества выполнения эндопротезирования крупных суставов [1]. В Российской Федерации с 1994 по 2017 г. произошёл значительный рост количества таких оперативных вмешательств с 3000 до 113 220 соответственно [2].

Согласно прогнозу Steven Kurtz и соавт., к 2030 г. в США потребность в первичном эндопротезировании коленного сустава вырастет на 673%, тазобедренного сустава — на 174% [1]. При увеличении количества оперативных вмешательств в ортопедической хирургии неизбежно повысится и частота инфекционных осложнений в связи с увеличением продолжительности жизни, изменением состояния макроорганизма и ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам [3].

Инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) при эндопротезировании

крупных суставов остаётся до настоящего времени одним из ведущих осложнений послеоперационного периода. На Международной согласительной конференции по перипротезной инфекции в Филадельфии (2013) один из её председателей, профессор Дж. Парвизи сказал, что «... перипротезная инфекция с её ужасающими последствиями остаётся вызовом ортопедическому сообществу» [4]. По данным литературы, частота инфекции протезированного сустава после первичного эндопротезирования составляет 0,2–3,0%, после ревизионного эндопротезирования — 3,2–5,6% [5–9].

Развитие ИОХВ у пациентов травматологического профиля сопряжено с увеличением койко-дня в среднем на 14 дней, вдвое большей частотой повторных госпитализаций и повышением прямых медицинских затрат более чем на 300%. Пациенты травматологического профиля имеют большие нарушения двигательной активности в сравнении с пациентами других профилей, что влечёт значимое снижение качества жизни этих пациентов [10].

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического

благополучия населения в Российской Федерации (РФ) в 2019 году», в нашей стране в среднем ежегодно регистрируют 0,7–0,8 случая инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, на 1000 госпитализированных пациентов (25 463 случая) [11]. В структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с 2016 г. ИОХВ занимают 2-е место. В среднем на их долю приходится 23,2% [12].

Понятие ИОХВ как ведущей формы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, развивающихся в послеоперационном периоде, было введено в практику в 1992 г. и означало инфекции области хирургического разреза, органа или полости, возникающие в течение первых 30 дней послеоперационного периода, а при наличии имплантатов — в течение года с момента операции [13]. В данном определении для специалистов, осуществляющих эпидемиологический надзор, важен срок наблюдения за оперированными пациентами в течение 1 года после оказания высокотехнологичной медицинской помощи. По рекомендациям Национальной системы безопасности здравоохранения США при эндопротезировании крупных суставов срок наблюдения в отношении возникновения инфекционного осложнения составляет 90 дней [14].

В современных условиях профилактика ИОХВ представляет собой одну из глобальных мировых проблем в силу широкого распространения и снижения качества жизни пациентов, а выявление факторов риска развития ИОХВ — важную задачу эпидемиологического надзора. Для организации эпидемиологического надзора должны быть разработаны и адаптированы для каждой медицинской организации стандартные определения случаев ИОХВ. Они складываются из комбинации клинических проявлений и возможностей диагностической службы для решения вопроса о наличии или отсутствии у пациента инфекционного осложнения.

Актуальны вопросы прогнозирования развития перипротезной инфекции на основе факторов риска. По определению Б.Л. Черкасского, под воздействием факторов риска эпидемиологические опасности перерастают в эпидемиологический риск — возможность (вероятность) осложнения эпидемиологической ситуации в определённое время (время риска), на определённой территории (территория риска), а также в определённой группе населения (группа риска) [15]. Систематизация факторов риска и выявление специфических факторов для конкретного травматологического стационара позволит прогнозировать результат влияния фак-

Таблица 1. Расчёт индекса NNIS

Критерии оценки	Оценка	
	0	1
Класс раны: чистые или условно чистые контаминированные или грязные	X	X
Оценка по ASA: 1–2 3–5	X	X
Продолжительность операции: <T ≥T	X	X

Примечание: NNIS (от англ. National Nosocomial Infection Surveillance System) — индекс риска инфекционных осложнений в области операции; ASA (от англ. American Society of Anesthesiology) — Американское общество анестезиологов.

торов риска, разработать персонализированные меры профилактики эндопротезной инфекции.

Удачной оказалась идея стратификации показателей частоты ИОХВ по степени микробной контаминации раны [16]. Определение контаминации по классификации Altemeier отвечает требованиям общей хирургии, но нуждается в уточнении для ортопедической практики. Даже при незначительно контаминированной ране в условиях имплантации эндопротеза риск развития ИОХВ резко возрастает. Разделение чистоты раны на III и IV классы становится условным, а раны II класса — потенциально опасными в плане развития ИОХВ. Однако этот метод не учитывает в достаточной степени риск возникновения инфекций, связанных с действием эндогенных факторов риска [17].

В мировой практике используют расчёт индекса риска развития инфекционных осложнений в области операции — индекса NNIS (от англ. National Nosocomial Infection Surveillance System). Последний учитывает три критерия:

- 1) критерий Американского общества анестезиологов (ASA — от англ. American Society of Anesthesiology) — определение класса физического состояния больного;
- 2) длительность операции (T-75%);
- 3) класс раны по Altemeier.

Оценку осуществляют путём сложения полученных баллов (табл. 1). Индекс риска NNIS может принимать значения от 0 до 3 баллов, он предсказывает вероятность развития ИОХВ. Предполагаемая частота инфекционных осложнений: 0 баллов — менее 1%, 1 балл — 1–5%, 2 балла — около 15%, 3 балла — до 25% [18–20].

В Российской Федерации расчёт индекса NNIS регламентирован Федеральными клиническими рекомендациями «Принципы

организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения» (2014) и используется для выбора тактики предоперационной антибиотикопрофилактики (АБП) [21].

Прогностически значимые факторы риска развития ИОХВ при эндопротезировании крупных суставов можно разделить на две группы: модифицируемые и немодифицируемые.

Модифицируемые факторы риска

Индекс массы тела (ИМТ). Выявлена чёткая зависимость между ИМТ и частотой развития перипротезной инфекции [отношение шансов (ОШ) 1,12; $p=0,009$] [22]. Согласно данным Е. Jämsen и соавт., частота инфицирования увеличилась с 0,37% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,15–0,96) у пациентов с нормальным ИМТ до 4,66% (95% ДИ 2,47–8,62) в группе с морбидным ожирением (скорректированное ОШ 6,4; 95% ДИ 1,7–24,6) [23]. ИМТ >25 — статистически значимый фактор риска [5, 6, 20].

При ожирении II степени частота инфекционных осложнений составляла 2,3% ($p \leq 0,01$). Пациенты с ожирением III степени чаще имели глубокую инфекцию, чем пациенты с нормальным ИМТ (ОШ 2,00, 95% ДИ 0,01–4,44) [24, 25]. При ожирении III степени частота инфекционных осложнений достигала 64,9% ($p \leq 0,01$). Так, ИМТ более 40 кг/м^2 может быть противопоказанием к оперативному вмешательству [4]. Корректировка ИМТ имеет решающее значение для предоперационной подготовки пациентов при проведении плановых оперативных вмешательств на крупных суставах.

Значительный риск инфекционных осложнений после эндопротезирования отмечен также и у пациентов с недостаточной массой тела (ИМТ $<18,5 \text{ кг/м}^2$; ОШ 6,0; 95% ДИ 1,2–30,9; $p=0,033$) [26].

Ревматоидный артрит, системные коллагенозы и др. Категории пациентов с воспалительным характером артропатий относятся к группе высокого риска развития инфекционных осложнений [27], их частота при протезировании тазобедренного и коленного суставов у больных ревматическими заболеваниями, по данным отделения ревмоортопедии Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, составляет 2,95 и 3,63% соответственно [28]. Частота перипротезной инфекции связана с активностью заболевания: инфекционные осложнения при нулевой активности ревматоидного процесса диагностировали у 0,7% пациентов, при II степени — у 16% ($p \leq 0,01$) [4]. Повышает вероятность развития

инфекционных осложнений также и терапия глюкокортикоидами, цитотоксическими иммунодепрессантами, ингибиторами фактора некроза опухоли α [5, 29].

Носительство золотистого стафилококка и эпидермального резистентного стафилококка повышает риск развития перипротезной инфекции тазобедренного сустава на 29,4% [30, 31]. При сочетании носительства золотистого стафилококка с одним или несколькими эндогенными факторами риск возникновения инфекционных осложнений увеличивается до 85% [32]. На поверхности эндопротеза возможно формирование многоуровневой микробной биоплёнки за счёт адгезии стафилококка и отложения белков внеклеточного матрикса (фибронектина и фибриногена). Существование возбудителей в составе биоплёнок значительно затрудняет диагностику перипротезной инфекции, а также существенно снижает эффективность антибактериальной терапии [33].

В научной литературе существует классификация перипротезной инфекции по степени зрелости биоплёнки [9]. При возникновении перипротезной инфекции в срок от 7 до 90 дней её рассматривают как инфекцию, ассоциированную с «незрелой» биоплёнкой, когда возможно сохранение протеза при санирующих вмешательствах. Инфекции, которые выходят за рамки вышеуказанного периода, связаны со «зрелой» биоплёнкой, в этом случае сохранение имплантатов становится спорным [34]. Возможными последствиями образования биоплёнки могут быть септическое расшатывание протеза, остеолиз, псевдоартрозы, остеоиты или остеомиелит. В случае образования биоплёнки при ИОХВ диагностика и лечение ограничены, так как в большинстве случаев при микробиологическом исследовании возможно получение отрицательного результата [9, 34].

У пациентов с носительством золотистого стафилококка в сочетании с одним или несколькими эндогенными факторами риска увеличивается риск инфекционных осложнений на 85% [25].

Сахарный диабет. Пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный риск развития перипротезной инфекции (скорректированное ОШ 5,47; 95% ДИ 1,77–16,97; $p=0,003$) [5, 6, 20]. Избыточное количество глюкозы становится субстратом для формирования бактериальной биоплёнки. Тип сахарного диабета и тяжесть заболевания имеют значение: при диабете 2-го типа осложнения развивались у 7,4% пациентов, при диабете 1-го типа — у 42,8% ($p \leq 0,01$). III степень заболевания ассоциирована с высо-

кой частотой инфекционных осложнений после эндопротезирования — 66,7% ($p \leq 0,01$) [4]. Сахарный диабет более чем удваивает риск развития инфекции протезированного сустава, независимо от наличия ожирения (скорректированное ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1–4,7) [23]. Сахарный диабет 1-го типа и тяжёлое течение сахарного диабета 2-го типа следует рассматривать как противопоказание к эндопротезированию суставов, для подготовки пациента необходимо проведение коррекции углеводного обмена с помощью соответствующей диеты и антидиабетических средств [4].

Злоупотребление алкоголем. Исследование Chuanlong Wu и соавт. (Китайская Народная Республика) представляет доказательства того, что злоупотребление алкоголем также ассоциируется с повышенным риском развития перипротезной инфекции (ОШ 2,95; 95% ДИ 1,06–8,23; $p=0,039$) [6].

Неадекватная АБП. АБП показана при всех ортопедических операциях. В.К. Гостищевым установлено, что рациональная АБП снижает частоту послеоперационных осложнений с 20–40 до 5–15% [35]. Следует также учитывать время введения антибиотика: введение ранее чем за час до операции неэффективно в плане снижения частоты осложнений, и чем позднее после начала операции проводят АБП, тем выше вероятность развития инфекции [36]. Оптимальный вариант при планировании АБП — выбор препарата или их комбинации, которая перекрывает весь спектр возможных возбудителей [21]. Определение этиологически значимых возбудителей перипротезной инфекции возможно благодаря проведению микробиологического мониторинга.

Длительность оперативного вмешательства. Развитие инфицирования в большой степени зависит от продолжительности операции замещения сустава: чем больше продолжительность операции, тем выше риск развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. Продолжительность оперативного вмешательства 90 мин и более увеличивает риск развития инфекционных осложнений в 3 раза ($p \leq 0,01$) [4]. Риск развития перипротезной инфекции ($p < 0,0001$) значительно увеличивается при длительности операции ≥ 210 мин по сравнению с операциями длительностью менее 120 мин (скорректированный коэффициент риска 1,59) [22, 28–30, 37–40].

Состав костного цемента. Применение костного цемента с антибиотиком снижает риск развития глубокой ИОХВ (относительный риск 0,41; 95% ДИ, 0,17–0,97; $p=0,04$) и не влияет на

частоту развития поверхностной инфекции (относительный риск 1,47; 95% ДИ, 1,13–1,91; $p=0,004$) [40].

Опыт хирурга, выполняющего эндопротезирование. Не вызывает никакого сомнения, что хирургическая тактика эндопротезирования требует тщательной отработки, а технология вмешательства в обязательном порядке должна включать все возможные меры профилактики инфекционных осложнений. Так, у хирургов, проводящих до 10 операций в год, гнойно-воспалительные осложнения развивались в 20,8% случаев ($p \leq 0,01$) [4].

Немодифицируемые факторы риска

Возраст. Средний возраст пациентов, нуждающихся в эндопротезировании суставов нижних конечностей, составляет 70 лет [41]. У пожилых риск развития послеоперационных инфекционных осложнений увеличивается в силу замедления репаративно-восстановительных процессов, снижения резистентности организма к инфекциям и наличия сопутствующих заболеваний. Согласно данным исследования А.Б. Слободского и соавт., гнойно-воспалительные осложнения после эндопротезирования крупных суставов у пациентов старше 70 лет развивались в 2,4% случаев ($p \leq 0,01$). Данные Chuanlong Wu и соавт. также свидетельствуют о том, что возраст 65–75 лет ассоциируется с повышенным риском развития перипротезной инфекции у пациентов (ОШ 3,36; 95% ДИ 1,30–8,69; $p=0,013$) [6].

Гнойно-септические процессы вне зоны оперативного вмешательства в анамнезе (гнойные заболевания лёгких, абсцессы, плевриты, перитониты, тяжёлые гнойные поражения мягких тканей, обширные и глубокие ожоги и др.) повышают частоту развития перипротезной инфекции до 13,7% ($p \leq 0,01$) [4].

Инфекционно-воспалительные заболевания в области операции в анамнезе (гнойные артриты, остеомиелиты, перипротезная инфекция после эндопротезирования) [25] были причиной развития инфекционных осложнений у большинства пациентов — 87,1% ($p \leq 0,01$) [4].

Онкологические заболевания. Сопутствующее злокачественное новообразование (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,3–7,2; $p < 0,01$) — фактор риска, прогнозирующий развитие перипротезной инфекции [6, 19, 38]. У пациентов с онкологией частота развития глубокой инфекции после эндопротезирования составляет от 3,6 до 44,6% [42].

Неоднократные оперативные вмешательства на суставе, ревизионный характер эндопротезирования — значимые факторы риска,

предрасполагающие к перипротезной инфекции [5, 19]. В исследовании Л.В. Борисовой в 11,8% (4 случая) общего количества перипротезной инфекции тазобедренного сустава в анамнезе фигурировали проведенные ранее оперативные вмешательства с использованием металлоконструкций в области планируемого протезирования [31]. Если эндопротезирование на суставе проводили впервые, гнойно-воспалительные осложнения развивались в 0,6–0,9% случаев, достигая 33,4% при проведении 5 и более оперативных вмешательств на данном суставе ($p \leq 0,01$) [4].

Заключение

1. Анализ литературных данных показывает, что ИОХВ после эндопротезирования крупных суставов — предмет изучения многих авторов ввиду значительного риска возникновения послеоперационных осложнений.

2. Основные факторы риска развития послеоперационной перипротезной инфекции — возраст, наличие сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, онкологические заболевания, артриты и системные коллагенозы), носительство резистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов, наличие инфекционно-воспалительного процесса как вне, так и в области оперативного вмешательства, а также внешние факторы (длительность оперативного вмешательства, проведение корректной антибиотикопрофилактики и опыт хирурга, выполняющего оперативное вмешательство).

3. Необходимы разработка и внедрение комплексного стандартизированного предоперационного протокола, основанного на оценке факторов риска. Возможность прогнозирования результата влияния факторов риска позволяет аргументировать стратегию и тактику профилактических мероприятий.

Участие авторов. А.И.Л. — руководитель работы; И.А.Б., К.А.К., Г.Р.Я. и М.Р.М. — сбор и анализ литературы; А.И.Л., И.А.Б. и Э.Х.М. — редактирование и переработка рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg.* 2007;89(4):780–785. DOI: 10.2106/JBJS.F.00222.

2. Вороков А.А., Бортулев П.И., Хайдаров В.М., Линник С.А., Ткаченко А.Н. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: показания к операции. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2020;8(3):355–364. [Vorokov AA, Bortulev PI, Khaydarov VM, Linnik SA, Tkachenko AN. Total hip and knee arthroplasty: on the issue of indications for surgery. *Pediatric Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery.* 2020;8(3):355–364. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PTORS34164.

3. Anyaehie UE, Muoghalu ON, Onuminya JE. Periprosthetic joint infection: The unending journey. *Niger J Orthop Trauma.* 2020;19:10–18. DOI: 10.4103/njot.njot_6_20.

4. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г., Воронин И.В., Бадак И.С., Дунаев А.Г. Факторы риска развития перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2015;22(2):13–18. [Slobodskoy AB, Osintsev EYu, Lezhnev AG, Voronin IV, Badak IS, Dunaev AG. Risk factors for periprosthetic infection after large joint arthroplasty. *NN Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2015;22(2):13–18. (In Russ.)] DOI: 10.17816/vto201522213-18.

5. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):i25–i27. DOI: 10.1093/jac/dku250.

6. Wu C, Qu X, Liu F, Li H, Mao Y, Zhu Z. Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in Chinese patients. *PLoS One.* 2014;9(4):e95300. DOI: 10.1371/journal.pone.0095300.

7. Lentino JR. Prosthetic joint infections: Bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1157–1161. DOI: 10.1086/374554.

8. Прохоренко В.М., Слободской А.Б., Мамедов А.А., Дунаев А.Г., Воронин И.В., Бадак И.С., Лежнев А.Г. Сравнительный анализ среднесрочных и отдаленных результатов первичного эндопротезирования тазобедренного сустава серийными эндопротезами бесцементной и цементной фиксации. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2014;21(3):21–26. [Prokhorenko VM, Slobodskoy AB, Mamedov AA, Dunaev AG, Voronin IV, Badak IS, Lezhnev AG. Comparative analysis of short and mid-term results of primary total hip replacement by serial cemented and uncemented fixation implants. *NN Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2014;21(3):21–26. (In Russ.)] DOI: 10.17816/vto20140321-26.

9. Mühlhofer HML, Feihl S, Suren C, Banke IJ, Pohlig F. Implantatassoziierte Gelenkinfektionen. *Der Orthopäde.* 2020;49(3):277–286. [Mühlhofer HML, Feihl S, Suren C, Banke IGJ, Pohlig F. Implant-associated joint infections. *Orthopäde.* 2020;49(3):277–286. (In Germ.)] DOI: 10.1007/s00132-020-03877-w.

10. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(4):183–189. DOI: 10.1086/502033.

11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 300 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya nasele-niya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu. Gosudarstvennyy doklad. (The state of sanitary and epidemiological

well-being of the population in the Russian Federation in 2019. State report.) Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka; 2020. 300 p. (In Russ.)]

12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. 220 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleeniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu. Gosudarstvennyy doklad. (The state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016. State report.) Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka; 2017. 220 p. (In Russ.)]

13. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13(10):606–608. DOI: 10.1016/s0196-6553(05)80201-9.

14. Patient Safety Component Manual 2021: U.S. National Healthcare Safety Network (NHSN). Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf (access date: 28.03.2021).

15. Черкасский Б.Л. Понятие «риск» в эпидемиологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2006;4:5–10. [Cherkassky BL. The concept “risk” in epidemiology. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2006;4:5–10. (In Russ.)]

16. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999;27(2):97–132. DOI: 10.1016/S0196-6553(99)70088-X.

17. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;16(4):73–80. [Brusina EB, Kovalishena OV, Tsigelnik AM. Healthcare-associated infections: Trends and prevention perspectives. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(4):73–80. (In Russ.)] DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80.

18. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. М.: Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; 2014. 58 с. [Epidemiologicheskoe nablyudenie za infektsiyami, svyazannymi s okazaniem meditsinskoj pomoshchi. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. (Epidemiological surveillance of healthcare associated infections. Federal clinical guidelines.) Moscow: Natsional'naya assotsiatsiya spetsialistov po kontrolyu infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi; 2014. 58 p. (In Russ.)]

19. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1247–1254. DOI: 10.1086/514991.

20. Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(9):775–782. DOI: 10.2106/JBJS.L.00211.

21. Программа SKAT (Стратегия Контроля Анти-микробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018. 79 с. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolja Antimikrobnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. (Antimicrobial Therapy Control Strategy for inpatient care. Russian clinical guidelines.) Moscow: Pero; 2018. 79 p. (In Russ.)]

22. Janz V, Löchel J, Trampuz A, Schaser KD, Hofer A, Wassilew GI. Risk factors and management strategies for early and late infections following reconstruction with special tumour endoprotheses. *Orthopade.* 2020;49(2):142–148. DOI: 10.1007/s00132-020-03872-1.

23. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: A single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg.* 2012;94(14):e101. DOI: 10.2106/JBJS.J.01935.

24. Abdulla I, Mahdavi S, Khong H, Gill R, Powell J, Johnston DK, Sharma R. Does body mass index affect the rate of adverse outcomes in total hip and knee arthroplasty? A retrospective review of a total joint replacement database. *Can J Surg.* 2020;63(2):E142–E149. DOI: 10.1503/cjs.006719.

25. Alvi HM, Mednick RE, Krishnan V, Kwasny MJ, Beal MD, Manning DW. The effect of BMI on 30 day outcomes following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30:1113–1117. DOI: 10.1016/j.arth.2015.01.049.

26. Somayaji R, Barnabe C, Martin L. Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J.* 2013;7(1):119–124. DOI: 10.2174/1874312920131210005.

27. Зубрицкий В.Ф., Козлов Ю.А. Инфекционные осложнения в эндопротезировании крупных суставов. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2012;7(1):98–103. [Zubritsky VF, Kozlov YuA. Infectious complications during large joint replacement. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra imeni NI Pirogova.* 2012;7(1):98–103. (In Russ.)]

28. Храмов А.Э., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Белов Б.С., Павлов В.П., Рыбников А.В., Амирджанова В.Н. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):558–563. [Khramov AE, Makarov MA, Byalik EI, Makarov SA, Belov BS, Pavlov VP, Rybnikov AV, Amirdzhanova VN. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: the problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):558–563. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-558-563.

29. Белов Б.С., Макаров С.А., Бялик Е.И. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):192–200. [Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):192–200. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2017-192-200.

30. Antonelli B, Chen AF. Reducing the risk of infection after total joint arthroplasty: preoperative optimization. *Arthroplasty.* 2019;1(1):4. DOI: 10.1186/s42836-019-0003-7.

31. Борисова Л.В., Николаев Н.С., Преображенская Е.В., Пчелова Н.Н., Дидиченко С.Н. Причины возникновения инфекционных осложнений после артро-

пластики тазобедренных суставов и мероприятия по их снижению. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018;(2):9–13. [Borisova LV, Nikolaev NS, Preobrazhenskaya EV, Pchelova NN, Didichenko SN. Causes of infectious complications after hip arthroplasty and measures to reduce them. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2018;(2):9–13. (In Russ.)] DOI: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.9-13.

32. Николаев Н.С., Борисова Л.В., Пчелова Н.Н., Орлова А.В., Каралин А.Н. Практические рекомендации по диагностике имплант-ассоциированной инфекции при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях. *Медицинский альманах*. 2016;(3):40–45. [Nikolaev NS, Borisova LV, Pchelova NN, Orlova AV, Karalin AN. Practical recommendations concerning diagnostics of implant-associated infection in the course of endoprosthetics of large joints under modern conditions. *Medical Almanac*. 2016;(3):40–45. (In Russ.)]

33. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001;358(9276):135–138. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05321-1.

34. Scheuermann-Poley C, Wagner C, Hoffmann J, Moter A, Willy C. Bedeutung des Biofilms für die Infektbehandlung in der Unfallchirurgie. *Der Unfallchirurg*. 2017;120:461–471. [Scheuermann-Poley C, Wagner C, Hoffmann J, Moter A, Willy C. The significance of biofilm for the treatment of infections in orthopedic surgery. *Unfallchirurg*. 2017;120:461–471. (In Germ.)] DOI: 10.1007/s00113-017-0361-y.

35. Гостищев В.К., Омеляновский В.В. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии. *Хирургия*. 1997;(8):11–15. [Gostishchev VK, Omel'yanovskiy VV. Ways and possibilities of prevention of infectious complications in surgery. *Khirurgiya*. 1997;(8):11–15. (In Russ.)]

36. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М.: Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; 2014. 42 с. [Printsiipy organizatsii perioperatsionnoy antibiotikoprofilaktiki v uchrezhdeniyakh zdavookhraneniya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. (Organization perioperative antibiotic prophylaxis prin-

ciples in healthcare facilities. Federal clinical guidelines.) Moscow: Natsional'naya assotsiatsiya spetsialistov po kontrolyu infektsiy, svyazannykh s okazaniem meditsinskoy pomoshchi; 2014. 42 p. (In Russ.)]

37. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the medicare population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):52–56. DOI: 10.1007/s11999-009-1013-5.

38. Fujiwara T, Ebihara T, Kitade K, Setsu N, Endo M, Iida K, Matsumoto Y, Matsunobu T, Oda Y, Iwamoto Y, Nakashima Y. Risk factors of periprosthetic infection in patients with tumor prostheses following resection for musculoskeletal tumor of the lower limb. *J Clin Med*. 2020;9(10):3133. DOI: 10.3390/jcm9103133.

39. Фадеев Е.М., Бубнова Н.А., Синенченко Г.И., Ткаченко А.Н. Возможности прогноза местных гнойно-воспалительных осложнений при эндопротезировании коленного сустава (обзор литературы). *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(8):34–41. [Fadeev EM, Bubnova NA, Sinenchenko GI, Tkachenko AN. Possibility of infectious complications prognosing after surgical interventions for a knee arthroplasty (publications overview). *Health & education millennium*. 2016;18(8):34–41. (In Russ.)]

40. Wang J, Zhu C, Cheng T, Peng X, Zhang W, Qin H, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of antibiotic impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PLoS One*. 2013;8(12):e82745. DOI: 10.1371/journal.pone.0082745.

41. Борисов Д.Б., Киров М.Ю. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: эпидемиологические аспекты и влияние на качество жизни. *Экология человека*. 2013;(8):52–57. [Borisov DB, Kirov MY. Endoprosthesis replacement of hip and knee joints: epidemiological aspects and effect on quality of life. *Ekologiya cheloveka*. 2013;(8):52–57. (In Russ.)] DOI: 10.33396/1728-0869-2013-8-52-57.

42. Morii T, Morioka H, Ueda T, Araki N, Hashimoto N, Kawai A, Mochizuki K, Ichimura S. Deep infection in tumor endoprosthesis around the knee: a multi-institutional study by the Japanese musculoskeletal oncology group. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:51. DOI: 10.1186/1471-2474-14-51.

Сведения об авторах

Булычёва Ирина Алексеевна, асс., каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; врач-эпидемиолог ГАУЗ «Городская поликлиника №21» г. Казани; irina.a.bulycheva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7289-3037>

Кондратьева Ксения Алексеевна, орд., каф. госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; ksenia97@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-0412>

Якупова Гульнара Расимовна, орд., каф. профилактической медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; gulnarochka_97@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2217-7352>

Локоткова Алла Ильинична, канд. мед. наук., доц., каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; Allalok12@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6050>

Мамкеев Эльдар Хамзиевич, канд. мед. наук., доц., каф. эпидемиологии и дезинфектологии, ФГБОУ ДПО Казанская ГМА Минздрава России; mamkeevv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-8629>

Мазитов Марат Рафаэлевич, асс., каф. общей гигиены, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; зам. главного врача по медицинской части, ГАУЗ «Городская поликлиника №21» г. Казани; marat.mazitov@tatar.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2462-3005>

Author details

Irina A. Bulycheva, Assistant, Depart. of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Kazan State Medical University, Russia; Epidemiologist, Kazan Outpatient Clinic No. 21, Russia; irina.a.bulycheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7289-3037

Ksenija A. Kondratieva, Resident, Depart. of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia; kseenia97@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-0412>

Gulnara R. Yakupova, Resident, Depart. of Preventive Medicine, Kazan State Medical University, Russia; gulnarochka_97@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2217-7352>

Alla I. Lokotkova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Kazan State Medical University, Russia; Allalok12@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6050>

Eldar Kh. Mamkeev, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Epidemiology and Disinfectology, Kazan State Medical Academy, Russia; mamkeevv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-8629>

Marat R. Mazitov, Assistant, Depart. of General Hygiene, Kazan State Medical University, Russia; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Kazan Outpatient Clinic No. 21, Russia; marat.mazitov@tatar.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2462-3005>

Возможности метода чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Г.С. Галяутдинов^{1*}, К.Р. Ибрагимова², Ш.Ш. Галеева¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Медико-санитарная часть ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, г. Альметьевск, Россия

Реферат

Чреспищеводную эхокардиографию широко применяют в клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий и используют преимущественно для определения морфологии сердца, наличия внутрисердечных тромбов, количественной оценки структур сердца, а также определения тактики при хирургических вмешательствах. Чреспищеводная эхокардиография имеет преимущество перед трансторакальной эхокардиографией в визуализации левого предсердия и ушка левого предсердия — частых мест тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий. За счёт анатомической близости пищевода к сердцу чреспищеводный доступ позволяет избежать угасания сигнала и неверной интерпретации результатов исследования. Возможности чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий расширялись по мере развития медицинских технологий, получила распространение трёхмерная чреспищеводная эхокардиография. В последние годы были опубликованы работы по применению метода чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях пандемии коронавирусной инфекции. В обзоре приведены результаты исследований, метаанализов объединённых выборок, а также описания клинических случаев возможностей метода чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Представлены краткая история развития метода, работы по изучению особенностей технологии и возможностей чреспищеводной эхокардиографии при абляции лёгочных вен, кардиоверсии, окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также исследования по изучению недостатков метода чреспищеводной эхокардиографии и возможных вариантов их устранения, освещено сравнение метода чреспищеводной эхокардиографии с трансторакальной и интракардиальной эхокардиографией. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы за период 2012–2021 гг., а также работы более раннего периода для обозначения истории развития метода.

Ключевые слова: чреспищеводная эхокардиография, фибрилляция предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, обзор.

Для цитирования: Галяутдинов Г.С., Ибрагимова К.Р., Галеева Ш.Ш. Возможности метода чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):230–240. DOI: 10.17816/KMJ2022-230.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-230

Capabilities of transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation

G.S. Galyautdinov^{1*}, K.R. Ibragimova², Sh.Sh. Galeeva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Medical and sanitary department of OAO TATNEFT, Almetyevsk, Russia

Abstract

Transesophageal echocardiography is widely used in clinical practice in patients with atrial fibrillation and it is mainly applied to determine the morphology of the heart, the presence of intracardiac thrombi, quantify the structures of the heart, as well as to determine the tactics for surgical interventions. Transesophageal

*Для переписки: galgen077@mail.ru

Поступила 23.12.2021; принята в печать 21.01.2022;
опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: galgen077@mail.ru

Submitted 23.12.2021; accepted 21.01.2022;
published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

echocardiography has an advantage over transthoracic echocardiography in visualizing the left atrium and left atrial appendage, common sites of thrombus formation in patients with atrial fibrillation. Due to the anatomical proximity of the esophagus to the heart, the transesophageal access avoids signal fading and incorrect interpretation of the study results. The possibilities of transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation have expanded with the development of medical technology, and three-dimensional transesophageal echocardiography has become widespread. In recent years, the studies on the use of the transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation during the coronavirus pandemic have been published. The review presents the results of studies, meta-analyses of pooled samples, as well as clinical cases, demonstrating capabilities of transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. A brief history of the development of the method, work on the study of the technology features and capabilities of transesophageal echocardiography for pulmonary vein ablation, cardioversion, occlusion of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation, as well as studies on disadvantages of the transesophageal echocardiography and possible options for their elimination are presented. Comparison of the transesophageal echocardiography with transthoracic and intracardial echocardiography is also highlighted. In preparing the review, the literature search method in PubMed databases for the period 2012–2021 was used, as well as data from an earlier period to indicate the history of the method development.

Keywords: transesophageal echocardiography, atrial fibrillation, left atrial appendage thrombosis, review.

For citation: Galyautdinov GS, Ibragimova KR, Galeeva ShSh. Capabilities of transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):230–240. DOI: 10.17816/KMJ2022-230.

Чреспищеводная эхокардиография (ЧпЭхоКГ) служит важным методом визуализации сердечно-сосудистой системы. Чреспищеводный доступ позволяет улучшить «ультразвуковое окно», визуализируя структуры сердца, которые недоступны при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), а также благодаря близости пищевода к сердцу избежать ослабления ультразвукового сигнала из-за анатомических структур (слой подкожной жировой клетчатки, большой размер грудных желёз у женщин, патологические изменения лёгких при их заболеваниях, деформация грудной клетки).

ЧпЭхоКГ широко применяют в клинической практике, особенно актуально её применение у пациентов с аритмиями, в частности с фибрилляцией предсердий (ФП), когда возникает диастолическая дисфункция левого желудочка с последующей дилатацией левого предсердия (ЛП), застоем крови и тромбообразованием в нём. Особенно важно проведение ЧпЭхоКГ для визуализации ушка ЛП (УЛП) — частого места тромбообразования у пациентов с ФП, которое из-за его анатомического расположения невозможно оценить при помощи трансторакальной ЭхоКГ. На долю УЛП приходится более 90% тромбообразования у пациентов с ФП [1].

Впервые метод ЧпЭхоКГ был зарегистрирован в 1971 г. для измерения скорости кровотока в дуге аорты [2]. С появлением гибких зондов с датчиками и управляемыми наконечниками началась современная эра выполнения ультразвуковых исследований сердца из чреспищеводного доступа [3, 4]. В 1980 г. М. Matsumoto и соавт. впервые применили его в операционных условиях для контроля функции лево-

го желудочка [5]. Технические достижения XXI века привели к усовершенствованию методики и появлению более современной модификации — трёхмерной (3D) ЧпЭхоКГ.

В 1999 г. Американское общество эхокардиографии и Общество сердечно-сосудистых анестезиологов опубликовало руководство по проведению комплексной интраоперационной многоплановой ЧпЭхоКГ, в котором был определён и назван набор из 20 ЧпЭхоКГ-изображений для обеспечения согласованности в обучении методике, отчётности, архивировании изображений и создания единого стандарта качества исследований [6].

Последние рекомендации Американского общества эхокардиографии по ЧпЭхоКГ были опубликованы в 2013 г. [7]. В них представлены общие рекомендации по технике проведения, анестезии, особенностям визуализации отдельных структур сердца и оценке их функций (клапаны сердца, аорта, желудочки, ЛП и лёгочные вены, правое предсердие), а также протокол проведения 3D-ЧпЭхоКГ и алгоритм визуализации при хронической сердечной недостаточности. Рекомендации 2013 г. ориентированы в первую очередь на взрослых пациентов со структурно нормальным сердцем. Вслед за ними в 2019 г. вышли рекомендации по стандартизированным представлениям и методам ЧпЭхоКГ, которые можно использовать при оценке детей или взрослых с врождёнными пороками сердца [8]. В России не существует клинических рекомендаций по ЧпЭхоКГ, опубликованы переведённые на русский язык практические руководства А.С. Перрино, в которых описана данная методика [9].

У пациентов с ФП ЧпЭхоКГ применяют при абляции лёгочных вен, перед кардиоверсией для визуализации тромбов ЛП и УЛП. ЧпЭхоКГ служит важной частью процедуры окклюзии УЛП.

Согласно современным представлениям, ключевая роль в развитии ФП принадлежит так называемым «аритмогенным» лёгочным венам. Именно поэтому один из методов терапии — абляция (изоляция) лёгочных вен, которая может быть выполнена посредством радиоволн (радиочастотная абляция) или воздействия низких температур (криоабляция) [10].

Оба метода абляции обычно применяют под контролем рентгеноскопии. Однако универсальной целью медицинской визуализации является удержание воздействия вредного ионизирующего излучения «на разумно достижимом низком уровне» [11]. Для этой цели в нескольких исследованиях сообщают о практике выполнения абляции ФП с минимальным или нулевым использованием рентгеноскопии. В целом эти исследования либо были сосредоточены на радиочастотной абляции (которую легче выполнить без рентгеноскопии, чем криоабляцию) благодаря использованию электроанатомического картирования, либо в них использовали ресурсоёмкие методы визуализации, такие как внутрисердечная ЭхоКГ [12, 13].

В исследовании İ. Erden и соавт. транссептальная пункция под контролем ЧпЭхоКГ для абляции ФП была связана с меньшим временем рентгеноскопии, более коротким общим временем криоабляции и процедуры в целом, а также облегчала криоабляцию нижних лёгочных вен [14].

В исследовании Y.J. Sun и соавт. при абляции лёгочных вен с ЧпЭхоКГ и без неё не было выявлено различий во времени процедуры. Время рентгеноскопии и количество контрастного вещества в группе ЧпЭхоКГ были меньше, чем в группе без ЧпЭхоКГ. При последующем наблюдении показатели успешности процедуры были одинаковыми для обеих групп. Таким образом, в данном исследовании криоабляция с использованием ЧпЭхоКГ для окклюзии лёгочных вен была безопасной и эффективной. ЧпЭхоКГ может оказаться полезной оператору в достижении полной окклюзии путём мониторинга в реальном времени положения баллона у устья каждой лёгочной вены [15].

Первый случай успешной криоабляции ФП без рентгеноскопии под контролем только ЧпЭхоКГ был опубликован в 2018 г. D.C. Balmforth и соавт. Мужчина 65 лет подвергся криоабляции пароксизмальной ФП только под

контролем ЧпЭхоКГ без использования рентгеноскопии. ЧпЭхоКГ использовали на всех этапах процедуры, включая руководство по транссептальной пункции, контроль положения баллона в лёгочных венах и проверку перикардального выпота после процедуры. Через 5 мес наблюдения у пациента сохранялся синусовый ритм, и он прекратил приём всех антиаритмических и антикоагулянтных препаратов [16].

D. Leftheriotis и соавт. описан случай изоляции лёгочных вен под непрерывным контролем ЧпЭхоКГ у пациента с декстрокардией. Процедура была безопасна и эффективна. По словам авторов, использование ЧпЭхоКГ обеспечивает безопасность во время транссептальной пункции и визуализацию анатомии устья вены в реальном времени, а использование 3D-изображений улучшает процесс. Настоящий случай подчёркивает возрастающую роль ЭхоКГ в интервенционной кардиологии, особенно в электрофизиологии [17].

ЧпЭхоКГ можно использовать также для прогнозирования риска рецидива ФП после радиочастотной катетерной абляции. Исследование S. Istratoaie и соавт. показало, что диаметр и объём ЛП были значительно увеличены, в то время как скорость опорожнения УЛП была гораздо ниже при рецидиве ФП, чем при отсутствии рецидива после радиочастотной абляции. Низкая скорость опорожнения УЛП была единственным независимым предиктором рецидива ФП в течение 1 года после радиочастотной абляции [18].

Использование ЧпЭхоКГ для окклюзии лёгочных вен во время абляции позволяет сократить время всей процедуры и рентгеноскопии и уменьшить нагрузку контрастным веществом, обеспечивая эффективность и безопасность процедуры.

При остром нарушении гемодинамики, а также для устранения клинических проявлений ФП при плохой субъективной переносимости аритмии, при невозможности адекватного контроля частоты желудочковых сокращений и в ситуациях, когда стратегия «контроля частоты» не сопровождается улучшением состояния, применяют восстановление синусового ритма — кардиоверсию (электрическую или фармакологическую) [10].

Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с ФП, купирование тяжёлых пароксизмов ФП (длительностью более 48 ч) и восстановление синусового ритма при персистирующей форме заболевания следует проводить на фоне адекватной антикоагулянтной терапии (предшествующий приём не

менее 3 нед, либо необходимо исключение наличия тромбов в полостях и ушках по данным ЧпЭхоКГ) [10].

Предрасположенность к тромбообразованию при ФП может быть описана в отношении триады Вирхова (аномальный кровоток, аномальная структура сосудов и аномальный состав крови), которая может быть применена к ФП следующим образом: снижение скорости УЛП и наличие спонтанного эхо-контрастирования, эндотелиальное повреждение и аномалии коагуляции, снижение фибринолиза и тромбоцитов у пациентов с ФП [19]. ЧпЭхоКГ служит «золотым стандартом» в выявлении тромбов в ЛП и УЛП у пациентов с ФП [20].

В исследовании 1991 г. сравнили чувствительность и специфичность трансторакальной ЭхоКГ, ангиографии ЛП, коронарной ангиографии и ЧпЭхоКГ в выявлении тромбов ЛП у пациентов с митральным стенозом. Специфичность оказалась высокой для всех методов исследования, чувствительность же была наибольшей при проведении ЧпЭхоКГ и составила 83%, в то время как чувствительность трансторакальной ЭхоКГ, ангиографии ЛП, коронарной ангиографии составила 28, 28 и 14% соответственно [21].

ЧпЭхоКГ обеспечивает превосходную визуализацию УЛП и самого ЛП при наличии тромба с высокой чувствительностью (92–100%), специфичностью (98–100%) и отрицательной прогностической ценностью (98%–100%) [22].

Морфологически существует четыре типа УЛП: «куриное крыло» (наиболее распространенный тип), «брокколи», «ветроуказатель» и «кактус». При морфологии по типу «ветроуказателя» и «брокколи» риск образования тромба в 4–6 раз выше по сравнению с «куриным крылом» [23]. ЧпЭхоКГ лучше всего подходит для бинарного описания морфологии УЛП: является данная форма типом «куриного крыла» или нет. Не существует стандартного определения формы УЛП типа «кактуса» с помощью ЧпЭхоКГ [24].

Проведение ЧпЭхоКГ перед кардиоверсией позволяет усовершенствовать отбор пациентов, которым необходима антикоагулянтная терапия, и таким образом уменьшить частоту ишемического инсульта у данной категории пациентов. Также ЧпЭхоКГ полезна в клинических сценариях, когда желательна ранняя кардиоверсия из-за ослабляющих клинических симптомов и короткой продолжительности аритмии, или адекватность предшествующей антикоагуляции сомнительна [25].

Сегодня методику ЧпЭхоКГ широко используют, что позволяет провести раннюю

кардиоверсию пациентам без выжидания 3 нед медикаментозной подготовки. Однако ещё на рубеже XX и XXI веков подход к ЧпЭхоКГ был более осторожным.

Крупное рандомизированное исследование 1994 г. показало, что отрицательный результат ЧпЭхоКГ устраняет необходимость в длительной антикоагуляции перед кардиоверсией, но не исключает наличия внутрисердечных тромбов, которые могли полностью эмболизироваться до исследования [26].

В первое многоцентровое рандомизированное проспективное клиническое исследование A.L. Klein и соавт. вошли 1222 пациента с ФП продолжительностью более 2 дней. Им назначили лечение на основании результатов ЧпЭхоКГ или традиционное лечение. По результатам исследования не было существенной разницы между двумя группами лечения в частоте эмболических событий, однако частота геморрагических событий была значительно ниже в группе ЧпЭхоКГ. Пациенты в группе ЧпЭхоКГ также имели меньшее время до кардиоверсии и более высокий уровень успешного восстановления синусового ритма. Через 8 нед не было значительных различий между двумя группами по показателям смертности, поддержанию синусового ритма или функциональному статусу. Авторы пришли к выводу, что использование ЧпЭхоКГ можно считать клинически эффективной альтернативной стратегией традиционной терапии для пациентов, которым предстоит плановая кардиоверсия [27].

В настоящее время благодаря ЧпЭхоКГ возможно проведение ранней кардиоверсии у пациентов с пароксизмом ФП при исключении тромба в УЛП [10].

При невозможности восстановления синусового ритма для профилактики ишемического инсульта у пациентов с абсолютными противопоказаниями к приёму антикоагулянтов, а также у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, травм и падений, выраженным нарушением функции почек, при невозможности адекватного контроля приёма антикоагулянтов возможно проведение окклюзии УЛП [10].

ЧпЭхоКГ играет важную роль при чрескожной окклюзии УЛП. Перед проведением окклюзии ЧпЭхоКГ используют для исключения любого тромба в ЛП или УЛП, поскольку это является противопоказанием для развёртывания устройства. Данный метод также позволяет определить морфологию и размеры УЛП перед процедурой. ЧпЭхоКГ применяют для измерения размеров УЛП (устья, ширины шей-

ки и глубины), на основе этих измерений выбирают размер окклюдизирующего устройства. Непосредственно позиционирование устройства в полости УЛП также обеспечивается с помощью ЧпЭхоКГ. Также ЧпЭхоКГ применяют для исключения каких-либо осложнений после процедуры и в течение длительного периода наблюдения [28, 29].

Долгое время с целью обнаружения образований (в том числе тромбов) ЛП использовали трансторакальную ЭхоКГ [30]. Однако у этого подхода были ограничения. Даже большие образования, в том числе и тромбы, расположенные в ЛП, могли быть незаметны или недооценены по размеру доступными в более ранний период ультразвуковыми методами [31]. Тромбы, расположенные в УЛП, также часто не обнаруживали с помощью традиционной двухмерной (2D) ЭхоКГ, что имело важное клиническое значение, ведь УЛП — наиболее частое место тромбообразования [1].

Первое сравнение ЧпЭхоКГ и трансторакальной ЭхоКГ проведено в работе W. Aschenberg и соавт., которые изучили чувствительность и специфичность двух методов выявления тромба УЛП у пациентов с митральным стенозом. В исследовании у 6 из 21 пациента со стенозом митрального клапана тромб УЛП был диагностирован с помощью ЧпЭхоКГ, когда трансторакальная ЭхоКГ оказалась неэффективной. Результаты ЧпЭхоКГ во всех случаях были подтверждены интраоперационно [32].

Первоначально процедуру окклюзии УЛП проводили под общей анестезией в связи с необходимостью в длительной ЧпЭхоКГ. Одна из причин применения общей анестезии при процедуре окклюзии УЛП — значительный дискомфорт пациента в результате серьёзного раздражения пищевода во время интраоральной ЧпЭхоКГ [33].

Общая анестезия имеет недостатки, в том числе угнетающее действие общих анестетиков на сердце. В последнее время растущий опыт операторов привёл к использованию местной анестезии и различных технологических решений. По данным клиницистов глубокая седация с неинвазивной вентилиацией с использованием маски Janus (Biomedical Srl; Флоренция, Италия) может быть разумной и безопасной альтернативой общей эндотрахеальной анестезии у пациентов, которым необходима длительная ЧпЭхоКГ для неинвазивных кардиологических процедур, включая окклюзию УЛП [34].

Другим решением может быть трансназальная ЧпЭхоКГ — передовая и безопасная технология, появившаяся в последние годы.

С помощью неё можно получать отличные изображения, и её хорошо переносят пациенты без общей анестезии в течение длительного времени [33].

Есть данные 2021 г. по использованию педиатрических зондов у взрослых при проведении окклюзии УЛП с помощью ЧпЭхоКГ для увеличения эффективности и безопасности у некоторых пациентов [35]. В работе Brítez и соавт. представлен начальный опыт работы с микрозондом для ЧпЭхоКГ последнего поколения, что обеспечивает многоплановую 2D-визуализацию с очень маленьким диаметром дистального конца зонда 5,6×7,7 мм. Процедура имплантации окклюдера в описанных клинических случаях прошла успешно и без осложнений и длилась менее 1 ч [36].

Однако исследования технологии с использованием микрозонда и назальных зондов немногочисленны, необходимы дополнительные, чтобы подтвердить применимость и диагностическую точность прибора с микрозондом. По этой причине, чтобы помочь в постановке всестороннего и точного диагноза, В. Wang и соавт. в своей работе перед операцией провели комплексное традиционное исследование с помощью обычной ЧпЭхоКГ, а непосредственно во время операции руководили с помощью микрозонда и успешно выполнили всю процедуру чрескожного закрытия УЛП под контролем трансназальной ЧпЭхоКГ, когда пациент находился под местной анестезией. В. Wang и соавт. стремились оценить безопасность и клиническую эффективность чрескожной окклюзии УЛП под контролем ЧпЭхоКГ под местной анестезией. В исследование были включены 159 пациентов. Устройство было успешно имплантировано 152 (95,6%) пациентам и позволило проводить мгновенный мониторинг дискомфорта пациента, что может быть признаком некоторых осложнений [37].

Альтернативой служит интракардиальная ЭхоКГ. Было показано, что проведение внутрисердечной ЭхоКГ имеет преимущество при противопоказаниях пациента к общей анестезии при процедуре окклюзии УЛП [38]. Одна из последних работ — метаанализ 8 исследований, опубликованный в 2021 г. Он продемонстрировал, что, хотя ЧпЭхоКГ и служит «золотым стандартом» для периоперационной визуализации при окклюзии УЛП, интракардиальная ЭхоКГ — выполняемая и безопасная альтернатива, которая снижает воздействие общей анестезии и связанный с ней потенциальный риск [39]. Ещё одной альтернативой ЧпЭхоКГ у пациентов, у которых риск, связан-

ный с исследованием, перевешивает преимущества, является компьютерная томографическая ангиография [40].

J.E. Nielsen-Kudsk и соавт. в крупнейшем многоцентровом исследовании обнаружили, что процедуры под контролем интракардиальной ЭхоКГ были безопасными и имели аналогичные показатели успеха и частоту нежелательных явлений через 1 год по сравнению с вмешательствами под контролем ЧпЭхоКГ, без повышенного риска процедурных или сосудистых осложнений. Оказание помощи посредством интракардиальной ЭхоКГ было связано с более длительным временем процедуры и большим количеством используемого контраста [41].

Методика 2D-ЧпЭхоКГ имеет ряд ограничений, связанных со сложной структурой УЛП (четыре разных типа строения, наличие нескольких долек, спиральная главная ось и т.д.), поэтому перспективы развития ЧпЭхоКГ связаны с 3D-визуализацией сердца, которая более точно обеспечит оценку морфофункциональных особенностей УЛП.

Данные о чувствительности и специфичности 3D-ЧпЭхоКГ для обнаружения тромбов УЛП всё ещё ограничены, однако известно, что 3D-ЧпЭхоКГ превосходит 2D-ЧпЭхоКГ в оценке подвижности тромба ЛП, дифференциации тромба и миокарда, определении изменений в структуре тромба (кальцификация, дегенерация или лизис тромба), решает проблему неадекватности плоскостей изображения [42–44].

3D-ЧпЭхоКГ обеспечивает отличный обзор анатомии ЛП до процедур абляции ФП, и эти процедуры связаны с благоприятным долгосрочным результатом [45]. 3D-ЧпЭхоКГ позволяет лучше оценить морфологию УЛП и более точно определить площадь отверстия УЛП, чем 2D-ЧпЭхоКГ, что важно при подборе размера окклюзирующего устройства, а результаты измерения связаны с меньшей изменчивостью, зависящей от специалиста, проводящего исследование, и более высокой надёжностью исследования [46–54].

Расчёт объёма УЛП и полученная по объёму фракция выброса могут быть оценены только с помощью 3D-ЧпЭхоКГ [55].

3D-ЧпЭхоКГ в отличие от обычной 2D-ЧпЭхоКГ может не только оценить размеры лёгочных вен, но и дополнительно установить соответствующие диаметры и площади, а также их пространственное отношение к окружающим структурам [56].

В литературе есть работы, в которых авторы предлагали дополнить методику ЧпЭхоКГ данными результатов лабораторных методов

исследований для расширения возможностей ЧпЭхоКГ у пациентов с ФП и повышения точности информации о тромбах ЛП. По результатам исследования 59 пациентов, перенёвших ЧпЭхоКГ по поводу подозрения на внутрисердечные тромбы, отрицательный уровень D-димера (<200 нг/мл) исключил наличие внутрисердечных тромбов. При сравнении пациентов с положительным уровнем D-димера с тромбом и без тромба пациенты с тромбом имели снижение скорости УЛП и фракции выброса левого желудочка, увеличение доли (%) нейтрофилов, снижение доли (%) лимфоцитов и увеличение количества моноцитов. Площадь под ROC-кривой для диагностики тромба была больше для комбинаций клинических и биохимических данных, чем для каждого параметра в отдельности. Таким образом, в данном исследовании дополнение «золотого стандарта» (ЧпЭхоКГ) анализом скорости УЛП, фракции выброса левого желудочка, содержания D-димера и гемостатических маркёров предоставило дополнительную полезную диагностическую информацию [57].

К. Kosmalska и соавт. сосредоточились на анализе полезности ЧпЭхоКГ перед кардиоверсией путём оценки факторов, влияющих на риск тромбоза и/или плотного спонтанного эхо-контрастирования, с намерением расширить показания к ЧпЭхоКГ в группе с высоким риском тромбоза или отказаться от ЧпЭхоКГ в группе с низким риском тромбоза. Низкие скорости в УЛП, наличие спонтанного эхо-контрастирования, большая продолжительность аритмии, последовательный (не первый) эпизод аритмии и признаки деменции из мини-анкеты обследования психического состояния повышали риск наличия тромба в УЛП. Считалось, что может возникнуть необходимость в расширении показаний к ЧпЭхоКГ у подавляющего большинства пациентов с предсердными аритмиями, чаще всего из-за непредсказуемого возникновения тромба и потенциально опасной тромбоэмболии. Единственным исключением могла быть группа пациентов с показателем $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 1$. Ни у одного из пациентов с оценкой $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 1$ не было тромба или сладжа в УЛП. Среди пациентов с оценкой $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} > 1$ распространённость тромбов или сладжа в УЛП не зависела от значения оценки $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ [58].

Исследования последних лет показывают, что использование ультразвукового контрастного вещества во время ЧпЭхоКГ у пациентов с ФП также повышает надёжность процедуры, уровень интерпретирующей уверенности вра-

ча, скорость теоретического перехода к электрической кардиоверсии и рентабельность кардиоверсии при ФП [59–61]. Однако в исследовании 2021 г. использование ультразвукового контрастного агента не оказало существенного влияния на определение размера УЛП [62].

Одно из ограничений ЧпЭхоКГ — ложноположительные результаты в отношении тромбообразования. Сгусток обычно выглядит при ЭхоКГ как эхокардиографическая тень. Однако всегда ли такая тень в УЛП при ЭхоКГ подразумевает сгусток или тромб?

Описаны случаи, когда за тромб можно принять грудную мышцу [42], плотную жировую подушку эпикарда [63].

При ЧпЭхоКГ может быть указан ложноположительный тромб УЛП, когда тромб описывают как «мягкий», а не «твёрдый». При обследовании 21 пациента тромб в УЛП был обнаружен во время ЧпЭхоКГ перед электрокардиоверсией или аблацией ФП. Этим больным была проведена интракардиальная ЭхоКГ лёгочных артерий. При ЧпЭхоКГ у 7 (33%) пациентов тромб УЛП был описан как «твёрдый», а у остальных 14 (67%) — как «мягкий». Несовпадение между данными ЧпЭхоКГ и интракардиальной ЭхоКГ (тромб при ЧпЭхоКГ и отсутствие тромба при интракардиальной) обнаружено у 9 (43%) человек. В группе «твёрдых» тромбов интракардиальная ЭхоКГ подтвердила наличие тромбов у 6 и исключила тромбы у 1 пациента, а в группе «мягких» тромбов подтвердила наличие тромбов у 6 пациентов и исключила тромбы у остальных 8 человек. Данное исследование предполагает, что внутрисердечная ЭхоКГ может быть ценным вариантом для проверки наличия тромба, диагностированного на основе ЧпЭхоКГ [64].

Одной из причин ложноположительных результатов ЧпЭхоКГ бывают артефакты. Отверстие УЛП отделено от левых лёгочных вен связкой Маршалла, также называемой левым боковым гребнем или кумадиновым гребнем. Это выступающий мышечный гребень, лежащий в ЛП между верхней левой лёгочной веной и УЛП. Часто может казаться, что он прикреплен к крыше УЛП, а закруглённый конец выходит в ЛП. Важно помнить, что он не всегда может выглядеть округлым. При просмотре по парастернальной длинной оси он может выглядеть как линейная полоса в ЛП, которую принимают за тромб [65].

Неправильная интерпретация результатов визуализации может привести к ошибочной тактике ведения пациента и выполнению не требующихся пациенту процедур. Оценка ви-

зуализации при ЧпЭхоКГ в разных плоскостях и под разными углами имеет первостепенное значение для постановки правильного диагноза, а дополнительная информация от других методов визуализации, таких как компьютерная томография сердца, иногда может иметь дополнительную ценность, особенно если диагноз остаётся неясным.

Отдельное место в литературе уделено использованию в условиях пандемии COVID-19 метода ЧпЭхоКГ как источника повышенного риска распространения вируса через создаваемый в воздухе аэрозоль.

Американское общество эхокардиографии выпустило заявление о защите пациентов и поставщиков услуг ЭхоКГ во время вспышки нового коронавируса 2019 г. В своём заявлении специалисты отмечают, что ЧпЭхоКГ несёт повышенный риск распространения SARS-CoV-2, потому что может спровоцировать аэрозользацию большого количества вируса из-за кашля или рвоты во время обследования. По этой причине ЧпЭхоКГ заслуживает особого внимания при определении того, когда и нужно ли проводить это обследование и с какими мерами предосторожности. Осторожное рассмотрение пользы ЧпЭхоКГ следует сопоставить с риском воздействия на медицинский персонал аэрозользации у пациента с подозрением или подтверждённым COVID-19. ЧпЭхоКГ следует отложить или отменить, если есть альтернативный метод визуализации [например, трансторакальная ЭхоКГ, в том числе с усиливающим ультразвук агентом, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением]. Использование этих методов, чтобы избежать аэрозользации, должно быть сбалансировано с учётом риска транспортировки пациента через больницу к КТ- или МРТ-сканеру, необходимости дезинфицировать кабинет КТ или МРТ, а также использования йодированного контраста и излучения для КТ и длительного времени сканирования для МРТ. В некоторых учреждениях США есть специальные КТ-сканеры, предназначенные для пациентов с COVID-19 [66].

Способствовать снижению распространения коронавирусной инфекции также может оценка деформации ЛП с помощью трансторакальной ЭхоКГ вместо инвазивного исследования функции УЛП с помощью ЧпЭхоКГ у пациентов с ФП ≥ 48 ч или неизвестной продолжительности, которым запланирована электрическая кардиоверсия [67].

У пациентов с ФП, перенёвших закрытие УЛП, ЧпЭхоКГ обычно выполняют через

45 дней для оценки кровотока через устройство и отсутствия тромба, связанного с устройством, до прекращения пероральной антикоагуляции. В.Е. Тап и соавт. также стремились выяснить, является ли 45-дневная ЧпЭхоКГ абсолютно необходимой для пациентов, перенёсших окклюзию УЛП во время пандемии COVID-19.

Ретроспективно были изучены 200 пациентов, прошедших процедуру WATCHMAN. На момент проведения процедуры WATCHMAN у 189 (94,5%) из 200 пациентов не было кровотока через устройство, а у 11 (5,5%) кровотоков через устройство составлял от 1 до 5 мм. Ни у одного пациента не было тромба, связанного с устройством, по данным 45-дневной ЧпЭхоКГ. Авторы указывают, что это ставит под сомнение текущую практику оценки тромба, связанного с устройством, при нахождении на пероральных антикоагулянтах в течение 45 дней. Возможно, будет более разумным провести оценку тромба, связанного с устройством, после отмены антикоагулянтной терапии. Этот вопрос требует дальнейшего изучения [68].

Заключение

ЧпЭхоКГ занимает важное место в кардиологии, дополняет результаты классического трансторакального исследования, её проводят с целью уточнения ряда анатомических и гемодинамических параметров. ЧпЭхоКГ служит «золотым стандартом» у пациентов с аритмиями, в частности ФП, для выявления тромбов в полостях сердца (особенно УЛП), изучения структурно-функциональных изменений предсердий и оценки эффективности антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов. Интраоперационная ЧпЭхоКГ — эффективный метод контроля при различных манипуляциях на сердце. Качественное проведение ЧпЭхоКГ и корректная интерпретация данных зависят от квалификации врача, проводящего исследование, а технология и методы проведения постоянно совершенствуются.

Участие авторов. Г.С.Г. — руководство работой; К.Р.И. и Ш.Ш.Г. — обзор литературы, анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Safavi-Naeini P, Rasekh A. Thromboembolism in atrial fibrillation: Role of the left atrial appendage. *Card*

Electrophysiol Clin. 2020;12(1):13–20. DOI: 10.1016/j.ccep.2019.11.003.

2. Side CD, Gosling RG. Non-surgical assessment of cardiac function. *Nature.* 1971;232:335–356. DOI: 10.1038/232335a0.

3. Hisanaga K, Hisanaga A, Nagata K, Yoshida S. A new transesophageal realtime two-dimensional echocardiographic system using a flexible tube and its clinical application. *Proc Jpn Soc Ultrasonics Med.* 1977;32:43–44.

4. Hisanaga K, Hisanaga A, Nagata K, Ichie Y. Transesophageal cross-sectional echocardiography. *Am Heart J.* 1980;100(5):605–609. DOI: 10.1016/0002-8703(80)90223-9.

5. Matsumoto M, Oka Y, Strom J, Frishman W, Kadish A, Becker RM, Frater RW, Sonnenblick EH. Application of transesophageal echocardiography to continuous intraoperative monitoring of left ventricular performance. *Am J Cardiol.* 1980;46(1):95–105. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90611-6.

6. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, Savage RM, Sears-Rogan P, Mathew JP, Quiñones MA, Cahalan MK, Savino JS. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(10):884–900. DOI: 10.1016/s0894-7317(99)70199-9.

7. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):921–964. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.009.

8. Puchalski MD, Lui GK, Miller-Hance WC, Brook MM, Young LT, Bhat A, Roberson DA, Mercier-Rosa L, Miller OI, Parra DA, Burch T, Carron HD, Wong PC. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic: Examination in children and all patients with congenital heart disease. Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(2):173–215. DOI: 10.1016/j.echo.2018.08.016.

9. Транспищеводная эхокардиография. Практическое руководство. Под ред. А.С. Перрино мл., С.Т. Ривз. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 516 с. [*Transpishchevodnaya ekhokardiografiya. Prakticheskoe rukovodstvo.* (Transesophageal echocardiography. Practical guide.) Perrino AS ml, Rivz ST, editors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. 509 p. (In Russ.)]

10. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации. 2020. 185 с. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (дата обращения: 03.12.2021). [*Atrial fibrillation and flutter.* Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. 185 p. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (access date: 03.12.2021).]

11. Limacher MC, Douglas PS, Germano G, Laskey WK, Lindsay BD, McKetty MH, Moore ME, Park JK, Prigent FM, Walsh MN. ACC expert consensus document. Radiation safety in the practice of cardiology. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(4):892–913. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00047-3.

12. Earley MJ, Showkathali R, Alzetani M, Kistler PM, Gupta D, Abrams DJ, Horrocks JA, Harris SJ, Sporton SC, Schilling RJ. Radiofrequency ablation of arrhythmias guided by non-fluoroscopic catheter location: a prospective randomized trial. *Eur Heart J*. 2006;27:1223–1229. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi834.
13. Bulava A, Hanis J, Eisenberger M. Catheter ablation of atrial fibrillation using zero-fluoroscopy technique: a randomized trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:797–806. DOI: 10.1111/pace.12634.
14. Erden İ, Erden EÇ, Golcuk E, Aksu T, Yalin K, Güler TE, Özcan KS, Turan B. Impact of transesophageal echocardiography during transseptal puncture on atrial fibrillation ablation. *J Arrhythm*. 2016;32(3):170–175. DOI: 10.1016/j.joa.2015.12.005.
15. Sun YJ, Yin XM, Cong T, Gao LJ, Chang D, Xiao XJ, Sun QB, Zhang RF, Yu XH, Dong YX, Yang YZ, Xia YL. Comparison of cryoballoon ablation for atrial fibrillation guided by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography vs. contrast agent injection. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(3):285–293. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000076.
16. Balmforth DC, Smith A, Schilling R, O'Brien B. Fluoroscopy-free cryoablation of atrial fibrillation guided solely by transoesophageal echocardiography: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2018;2(4):1–5. DOI: 10.1093/ehjcr/tyty137.
17. Leftheriotis D, Ikonomidis I, Flevari P, Frogoudaki A, Katsaras D. Cryoballoon ablation under transesophageal echocardiographic guidance in dextrocardia. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(1):61–63. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.04.002.
18. Istratoaie S, Vesa ŞC, Cismaru G, Pop D, Roşu R, Puiu M, Pepine D, Ciobanu C, Minciuna IA, Simu G, Zdrenghea D, Buzoianu AD. Value of left atrial appendage function measured by transesophageal echocardiography for prediction of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1465. DOI: 10.3390/diagnostics11081465.
19. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res*. 2019;115(1):31–45. DOI: 10.1093/cvr/cvy272.
20. Simon J, Smit JM, Mahdoui ME, Száraz L, van Rosendael AR, Zsarnóczay E, Nagy AI, Kolossvary M, Szilveszter B, Gellér B, van der Geest RJ, Bax JJ, Maurovich-Horvat P, Merkely B. Left atrial appendage morphology and function show an association with stroke and transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Research Square*. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1006558/v1.
21. Acar J, Cormier B, Grimberg D, Kawthekar G, Iung B, Scheuer B, Farah E. Diagnosis of left atrial thrombi in mitral stenosis — usefulness of ultrasound techniques compared with other methods. *Eur Heart J*. 1991;12 (Suppl B):70–76. DOI: 10.1093/eurheartj/12.suppl_b.70.
22. Yingchoncharoen T, Jha S, Burchill LJ, Klein AL. Transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2014;6(1):43–59. DOI: 10.1016/j.ccep.2013.11.006.
23. Negrotto SM, Lugo RM, Metawee M, Kanagasundram AN, Chidsey G, Baker MT, Michaud GF, Piana RN, Benjamin Shoemaker M, Ellis CR. Left atrial appendage morphology predicts the formation of left atrial appendage thrombus. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(4):1044–1052. DOI: 10.1111/jce.14922.
24. Ellis CR. To TEE, or not to TEE, that is the question. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(12):1415–1417. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.08.022.
25. Jaakkola S, Kiviniemi TO, Airaksinen KEJ. Cardioversion for atrial fibrillation — how to prevent thromboembolic complications? *Ann Med*. 2018;50(7):549–555. DOI: 10.1080/07853890.2018.1523552.
26. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk *in vivo*. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:961–969. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90644-0.
27. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF, Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411–1420. DOI: 10.1056/NEJM200105103441901.
28. Vainrib AF, Harb SC, Jaber W, Benenstein RJ, Aizer A, Chinitz LA, Saric M. Left atrial appendage occlusion/exclusion: Procedural image guidance with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(4):454–474. DOI: 10.1016/j.echo.2017.09.014.
29. Kumar D, Kumar S, Desai N. Role of transesophageal echocardiography during left atrial appendage occlusion device closure in a patient with non-valvular atrial fibrillation and angiodysplasia of the colon. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(1):88–91. DOI: 10.4103/aca.ACA_111_17.
30. DePace NL, Soulen RL, Kotler MN, Mintz GS. Two dimensional echocardiographic detection of intraatrial masses. *Am J Cardiol*. 1981;48(5):954–960. DOI: 10.1016/0002-9149(81)90364-7.
31. Come PC, Riley MF, Markis JE, Malagold M. Limitations of echocardiographic techniques in evaluation of left atrial masses. *Am J Cardiol*. 1981;48(5):947–953. DOI: 10.1016/0002-9149(81)90363-5.
32. Aschenberg W, Schlüter M, Kremer P, Schröder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(1):163–166. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80275-3.
33. Wang B, Zhang L, Sun W, He L, Wang X, Lv Q, Li Y, Xie M. Transnasal transesophageal echocardiography guidance for percutaneous left atrial appendage closure. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(3):161–164. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.01.039.
34. Zangrillo A, Mazzone P, Votta CD, Villari N, Della Bella P, Monaco F. Prolonged transesophageal echocardiography during percutaneous closure of the left atrial appendage without general anesthesia: the utility of the Janus mask. *Can J Anaesth*. 2016;63(8):962–965. DOI: 10.1007/s12630-016-0659-1.
35. Maarse M, Wintgens LIS, Klaver MN, Rensing BJWM, Swaans MJ, Boersma LVA. Transoesophageal echocardiography guidance with paediatric probes in adults undergoing left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*. 2021;17(1):93–96. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00943.
36. Jiménez Britez G, Sanchis L, Regueiro A, Sabate M, Sitges M, Freixa X. Minimally-invasive transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion with a latest-generation microprobe. Initial experience. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(6):511–512. DOI: 10.1016/j.rec.2018.05.016.
37. Zhao Wang, Bin He, Guohua Fu, Mingjun Feng, Jing Liu, Yibo Yu, Xianfeng Du, Huimin Chu. Percutaneous left atrial appendage closure confirmed by intra-procedural transesophageal echocardiography under local anesthesia: Safety and clinical effica-

cy. *Acta Cardiol Sin.* 2021;37(2):146–154. DOI: 10.6515/ACS.202103_37(2).20200327A.

38. Kim DY, Shin SY, Kim JS, Kim SH, Kim YH, Lim HE. Feasibility of intracardiac echocardiography imaging from the left superior pulmonary vein for left atrial appendage occlusion. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(10):1571–1579. DOI: 10.1007/s10554-018-1374-5.

39. Akella K, Murtaza G, Turagam M, Sharma S, Madoukh B, Amin A, Gopinathannair R, Lakkireddy D. Evaluating the role of transesophageal echocardiography (TEE) or intracardiac echocardiography (ICE) in left atrial appendage occlusion: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;60(1):41–48. DOI: 10.1007/s10840-019-00677-x.

40. Pathan F, Hecht H, Narula J, Marwick TH. Roles of transesophageal echocardiography and cardiac computed tomography for evaluation of left atrial thrombus and associated pathology: A review and critical analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(4):616–627. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.12.019.

41. Nielsen-Kudsk JE, Berti S, De Backer O, Aguirre D, Fassini G, Cruz-Gonzalez I, Grassi G, Tondo C. Use of intracardiac compared with transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion in the Amulet Observational Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(11):1030–1039. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.04.035.

42. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(12):1251–1265. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.

43. Marek D, Vindis D, Kocianova E. Real time 3-dimensional transesophageal echocardiography is more specific than 2-dimensional TEE in the assessment of left atrial appendage thrombosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(1):22–26. DOI: 10.5507/bp.2012.012.

44. Deng B, Nie R, Qiu Q, Wei Y, Liu Y, Lv H, Zheng S, Wang J. 3D transesophageal echocardiography assists in evaluating the morphology, function, and presence of thrombi of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Ann Transl Med.* 2021;9(10):876. DOI: 10.21037/atm-21-1981.

45. Kettering K, Gramley F, von Bardeleben S. Catheter ablation of atrial fibrillation facilitated by preprocedural three-dimensional transesophageal echocardiography: Long-term outcome. *World J Cardiol.* 2017;9(6):539–546. DOI: 10.4330/wjc.v9.i6.539.

46. Italiano G, Maltagliati A, Mantegazza V, Fusini L, Mancini ME, Gasperetti A, Brusoni D, Susini F, Formenti A, Pontone G, Fassini G, Tondo C, Pepi M. Multimodality approach for endovascular left atrial appendage closure: Head-to-head comparison among 2D and 3D echocardiography, angiography, and computer tomography. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(12):1103. DOI: 10.3390/diagnostics10121103.

47. Yosefy C, Laish-Farkash A, Azhibekov Y, Khalameizer V, Brodtkin B, Katz A. A new method for direct three-dimensional measurement of left atrial appendage dimensions during transesophageal echocardiography. *Echocardiography.* 2016;33:69–76. DOI: 10.1111/echo.12983.

48. Streb W, Mitreǵa K, Podolecki T, Szymała M, Leopold-Jadczyk A, Kukulski T, Kalarus Z. Two-dimensional versus three-dimensional transesophageal echocardiography in percutaneous left atrial appendage occlusion. *Cardiol J.* 2019;26(6):687–695. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0019.

49. Goebel B, Wieg S, Hamadanchi A, Otto S, Jung C, Kretzschmar D, Figulla HR, Christian Schulze P, Poerner TC. Interventional left atrial appendage occlusion: added value of 3D transesophageal echocardiography for

device sizing. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(9):1363–1370. DOI: 10.1007/s10554-016-0923-z.

50. Al-Kassou B, Tzikas A, Stock F, Neikes F, Völz A, Omran H. A comparison of two-dimensional and real-time 3D transoesophageal echocardiography and angiography for assessing the left atrial appendage anatomy for sizing a left atrial appendage occlusion system: Impact of volume loading. *EuroIntervention.* 2017;12:2083–2091. DOI: 10.4244/EIJ-D-15-00543.

51. Fan Y, Yang F, Cheung GS, Chan AK, Wang DD, Lam YY, Chow MC, Leong MC, Kam KK, So KC, Tse G, Qiao Z, He B, Kwok KW, Lee AP. Device sizing guided by echocardiography-based three-dimensional printing is associated with superior outcome after percutaneous left atrial appendage occlusion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(6):708–719. DOI: 10.1016/j.echo.2019.02.003.

52. Zhou Q, Song H, Zhang L, Deng Q, Chen J, Hu B, Wang Y, Guo R. Roles of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in peri-operation of transcatheter left atrial appendage closure. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e563. DOI: 10.1097/MD.0000000000005637.

53. Song H, Zhou Q, Zhang L, Deng Q, Wang Y, Hu B, Tan T, Chen J, Pan Y, He F. Evaluating the morphology of the left atrial appendage by a transesophageal echocardiographic 3-dimensional printed model. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(38):e7865. DOI: 10.1097/MD.0000000000007865.

54. Zhang H, Tang Z, Han Z, Zeng L, Wang C. Role of real time-three dimensional transesophageal echocardiography in left atrial appendage closure with LACBES® devices. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1456–1462. DOI: 10.3892/etm.2018.7086.

55. Chen O, Wu W-C, Jiang Y, Xiao M-H, Wang H. Assessment of the morphology and mechanical function of the left atrial appendage by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:3416–3420.

56. Jenei C, Nagy L, Urbancsek R, Czuriga D, Csana-di Z. Three-dimensional echocardiographic method for the visualization and assessment of specific parameters of the pulmonary veins. *J Vis Exp.* 2020;164. DOI: 10.3791/61215.

57. Ibebuogu UN, Schafer JH, Schwade MJ, Waller JL, Sharma GK, Robinson VJB. Useful indices of thrombogenesis in the exclusion of intra-cardiac thrombus. *Echocardiography.* 2020;37(1):86–95. DOI: 10.1111/echo.14562.

58. Kosmowska K, Rzyman M, Miękus P, Gilis-Malinowska N, Nowak R, Fijałkowski M. Usefulness of transesophageal echocardiography before cardioversion in atrial arrhythmias. *Cardiol J.* 2021;28(1):101–109. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0056.

59. Lozier MR, Sanchez AM, Mihos CG. A systematic review on the use of ultrasound enhancing agents with transesophageal echocardiography to assess the left atrial appendage prior to cardioversion. *Echocardiography.* 2021;38(8):1414–1421. DOI: 10.1111/echo.15150.

60. Doukky R, Donenberg MJ, Parker J, Kaplan J, Travers C, Soble JS, Sattar P, Krishnan K, Madias C, Tracy M, Feinstein SB. Use of ultrasound enhancing agents in transesophageal echocardiography to improve interpretive confidence of left atrial appendage thrombus. *Echocardiography.* 2019;36(2):362–369. DOI: 10.1111/echo.14228.

61. Ebelt H, Offhaus A, Wiora M, Roehl P, Schwenzky A, Weida A, Hoyme M, Bindemann-Koecher J, Anacker J. Impact of ultrasound contrast agent on the detection of thrombi during transoesophageal echocardiography. *Open Heart.* 2019;6:e001024. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001024.

62. Ebelt H, Goetze S, Weida A, Offhaus A. Impact of ultrasound contrast agent during transoesophageal echocardiography on the sizing of the left atrial appendage. *Open Heart*. 2021;8(1):e001403. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001403.
63. Chhabra L, Goyal A, Mwansa V, Balmorth R. Transverse sinus fat pad may masquerade as left atrial appendage thrombus. *J Electrocardiol*. 2019;56:43–45. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.06.019.
64. Baran J, Zaborska B, Piotrowski R, Sikora-Fraç M, Pilichowska-Paszkiel E, Kułakowski P. Intracardiac echocardiography for verification for left atrial appendage thrombus presence detected by transesophageal echocardiography: the ActionICE II study. *Clin Cardiol*. 2017;40(7):450–454. DOI: 10.1002/clc.22675.
65. D'Amico G, Mojoli M, Buja P, Tarantini G. Left atrial appendage closure: beyond the artifact. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(Suppl 2):171–173. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000081.
66. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak: Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(24):3078–3084. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.002.
67. Sonaglioni A, Lombardo M, Nicolosi GL, Gensini GF, Ambrosio G. Mechanical concordance between left atrium and left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation: Can it be exploited to avoid transesophageal echocardiography prior to electrical cardioversion during Covid-19 pandemic? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021. DOI: 10.1007/s10554-021-02414-w.
68. Tan BE, Depta JP, Baibhav B, Bhatt DL. Necessity of 45-day transesophageal echocardiography after the WATCHMAN procedure amid the COVID-19 pandemic. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2461–2462. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.015.

Сведения об авторах

Галютдинов Геншат Салыхутдинович, докт. мед. наук, проф., каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; galgen077@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7403-0200>

Ибрагимова Карина Рафатовна, врач клинический фармаколог Медсанчасти ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска; skmalina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5300-0635>

Галеева Шамиля Шамилевна, ординатор, каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; g.s.0101@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8654-1112>

Author details

Genshat S. Galyautdinov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. Of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; galgen077@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7403-0200>

Karina R. Ibragimova, M.D., Clinical pharmacologist, Medical Unit of PJSC TATNEFT; skmalina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5300-0635>

Shamilya Sh. Galeeva, M.D., Resident, Depart. of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; g.s.0101@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8654-1112>

Спондилоптоз у пациентов детского, подросткового и юношеского возраста

Е.Г. Скрыбин

Тюменский государственный медицинский университет,
г. Тюмень, Россия

Реферат

Целью исследования был анализ научных публикаций по проблеме «Спондилоптоз у пациентов детского, подросткового и юношеского возраста». Проанализировано 77 литературных источников за период 1995–2021 гг., представленных в современных электронных базах медицинской информации: PubMed, CYBERLENINKA, eLIBRARY, GoogleScholar. Анализ научных статей показал, что до настоящего времени не решены многие важные вопросы, касающиеся спондилоптоза у детей. Так, например, неизвестна частота заболевания в популяции детей и подростков. До настоящего времени не сформулирован алгоритм выбора метода оперативного вмешательства у данной категории пациентов, остаются дискуссионными необходимость и способы выполнения редукции сместившегося позвонка L_v , научно не обоснована протяжённость зоны спондилодеза, не разработаны меры профилактики появления или усугубления неврологических расстройств, отсутствуют общепринятые клинические и лучевые критерии оценки результатов проводимого лечения. Признано, что тяжесть клинических проявлений спондилоптоза обусловлена степенью нарушения позвоночно-тазового баланса. Диапазон проводимых оперативных вмешательств широк: от спондилодеза позвоночно-двигательного сегмента L_v-S_1 в клинической ситуации *in situ* до выполнения 360° реконструкции с изменением параметров пояснично-тазового баланса. Предпринимаются успешные попытки внедрения в клиническую практику индивидуально изготовленных на 3D-принтере композитных моделей металлоконструкций, учитывающих особенности позвоночно-тазового баланса конкретного пациента. Многие авторы в своих публикациях высказывают мнение о том, что различные аспекты спондилоптоза позвонка L_v у детей, подростков и юношей требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: спондилолистез высокой степени градации, врождённый спондилоптоз, диспластический спондилоптоз, пациенты детского, подросткового и юношеского возраста.

Для цитирования: Скрыбин Е.Г. Спондилоптоз у пациентов детского, подросткового и юношеского возраста. Казанский мед. ж. 2022;103(2):241–249. DOI: 10.17816/KMJ2022-241.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-241

Spondyloptosis in children, adolescents and youth age patients

E.G. Skryabin

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

The study aimed to analyze scientific publications on “Spondyloptosis in children, adolescents and youth age patients”. The article analyzes 77 literary sources for the period from 1995 to 2021, presented in modern electronic databases of medical information: PubMed, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar. The analysis of scientific articles showed that many important issues related to spondyloptosis in children have not yet been resolved. For example, the disease incidence rate in children and adolescents is unknown. To date, an algorithm for choosing a method for surgical treatment in this category of patients has not been defined, the need and methods for reduction of a displaced L_v vertebra remain debatable, the spinal fusion length is not scientifically justified, measures to prevent the appearance or exacerbation of neurological disorders have not been developed, there are no generally

Для переписки: skryabineg@mail.ru

Поступила 25.06.2021; принята в печать 29.09.2021;

опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

For correspondence: skryabineg@mail.ru

Submitted 25.06.2021; accepted 29.09.2021;

published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

accepted clinical and radiation criteria for evaluating treatment outcomes. It is recognized that the severity of clinical manifestations of spondyloptosis is associated with the degree of spinal-pelvic imbalance. The range of surgical interventions is wide: from “*in situ*” fusion at the L_4 – S_1 motion segment to 360° reconstruction with a change in the parameters of the lumbo-pelvic balance. Successful attempts are being made to introduce into clinical practice composite models of metal structures individually made on a 3D printer, specific to the spinal-pelvic balance of a particular patient. Many authors in their publications expressed that various aspects of L_4 spondyloptosis in children and adolescents require further study.

Keywords: “high-grade” spondylolisthesis, congenital spondyloptosis, dysplastic spondyloptosis, children, adolescents and youth age patients.

For citation: Skryabin EG. Spondyloptosis in children, adolescents and youth age patients. *Kazan Medical Journal*. 2022; 103(2):241–249. DOI: 10.17816/KMJ2022-241.

Введение

Спондилоптоз позвонка L_4 представляет собой редкую нозологическую форму вертеброгенной патологии у детей, подростков и людей молодого возраста [1, 2]. По мнению американских авторов А.М. Lak и соавт., опубликовавших свою статью в 2020 г., к настоящему времени распространённость спондилоптоза неизвестна ни в детской, ни во взрослой популяции больных [3].

Представленные в современной медицинской литературе сведения о частоте спондилоптоза у растущих пациентов носят несистематизированный характер и отражают личный опыт отдельных авторов в лечении данной категории больных. Так, минимальную частоту спондилоптоза среди детей и подростков со спондилолистезом нижних поясничных позвонков приводят В.В. Платунов и соавт. — 0,9% клинических наблюдений (у 2 из 218 пролеченных пациентов) [4]. Максимальная частота диагностики спондилоптоза в группе детей со спондилолистезом озвучена С.В. Виссарионовым и соавт. — 15,38% случаев (у 4 из 26 оперированных авторами детей) [5]. Средние показатели диагностики спондилоптоза относительно указанных выше приводят В.В. Крутько и соавт. и М. Rivollier и соавт. — 4,76 и 14,28% клинических наблюдений соответственно [6, 7].

Материал и методы исследования

Научные публикации для написания обзора литературы были получены из современных электронных баз медицинской информации: PubMed, CYBERLENINKA, eLIBRARY, Google Scholar. С учётом малого количества научных публикаций по обсуждаемой теме глубина поиска литературных источников составила период с 1995 по 2021 г. Также в обзоре литературы приведены ссылки на 4 научные публикации 50–70-х годов прошлого века, без упоминания которых невозможно представлять современную информацию о спондилоптозе позвонка L_4 . Поиск литературных источников проведён по

следующим ключевым словам на русском и английском языках: спондилоптоз (spondyloptosis), спондилолистез высокой степени смещения позвонка (spondylolisthesis high grade), дети и подростки (children and adolescents).

Результаты и обсуждение

Как следует из литературных источников, первыми спондилоптоз в отдельную, самую тяжёлую, V степень спондилолистеза позвонка L_4 выделили Н. Junge и Р. Kuhl в 1956 г. [8]. Эти немецкие авторы доработали всем известную классификацию Н.В. Meyerding, согласно которой все случаи спондилолистеза следует подразделять на 4 степени, по величине переднего смещения вовлечённого в патологический процесс поясничного позвонка, что определяют на рентгенограмме поясничного отдела позвоночника и крестца в боковой проекции [9].

В последующие годы и до настоящего времени в клинической практике вертебрыологии, кроме классификации Н.В. Meyerding, широко используют классификации спондилолистеза, предложенные L.L. Wiltze и соавт. [10], И.М. Митбрейтом [11], P.G. Marchetti и P. Bartolozzi [12] и другими авторами.

После того как в 2005–2006 гг. международной группой исследователей (Spinal Deformity Study Group — SDSG) были опубликованы результаты изучения сагиттального позвоночно-тазового баланса у пациентов с дегенеративными деформациями позвоночника, канадские учёные J.M. Mac-Thiong и Н. Labelle разработали классификацию педиатрических пояснично-крестцовых спондилолистезов [13]. Предложенная классификация основана на комплексной оценке трёх важнейших параметров: степени смещения тела позвонка, степени наклона таза и степени сбалансированности позвоночно-тазового баланса. Согласно критериям этой классификации, спондилоптоз у детей отнесён к категории с высокой степенью смещения позвонка (high-grade), с большой вели-

чиной ретроверсии таза и большой величиной наклона крестца. Кроме перечисленных параметров нарушения люмбо-сакрального сегмента, важную роль в патогенезе спондилоптоза у пациентов отводят переднему смещению тазобедренных суставов [5]. Это ещё в большей степени нарушает ориентацию позвоночника относительно крестца и нижних конечностей, являясь фактором высокой степени риска перелома межсуставной части дуги позвонка L_v [14].

Кроме нарушений позвоночно-тазового баланса, у детей со спондилоптозом, как правило, диагностируют множественные дисплазии и аномалии развития пояснично-крестцового отдела позвоночника, становящиеся фоном, на котором в постнатальном периоде формируется и прогрессирует заболевание [15, 16]. Так, M.W. Al-Sebaui и соавт. демонстрируют клинический пример диагностики двусторонних спондилолизисов межсуставной части дуг позвонков L_{III} , L_{III} и L_{IV} , спондилолистеза позвонка L_{IV} у девочки-подростка с установленным спондилоптозом [17].

Группа учёных из Сингапура под руководством W.-M. Yue за 23 года работы проанализировала результаты комплексной лучевой диагностики у 27 пациентов, оперированных по поводу спондилоптоза на предмет наличия диспластических симптомов позвонков. Оказалось, что во всех случаях у больных была куполообразная форма верхних отделов позвонка S_1 . Линии спондилолизиса межсуставной части дуг позвонка L_v и незаращение задней части дуг верхних крестцовых позвонков были установлены по 88,9% клинических наблюдений соответственно. Трапециевидная форма позвонка L_v зарегистрирована в 74,1% случаев. Реже всего — в 59,2% случаев — у пациентов диагностирована аномалия тропизма и гипоплазия суставных отростков нижних поясничных позвоночно-двигательных сегментов [18].

Из перечисленных выше дисплазий и аномалий развития люмбо-сакрального перехода у пациентов со спондилоптозом большое значение в патогенезе заболевания отводят куполообразной форме верхних отделов крестца [19, 20]. Так, комплексное динамическое наблюдение за двумя девочками в течение нескольких лет позволило G. Gutman и соавт. установить, что по мере того как горизонтально расположенная верхняя замыкательная пластинка позвонка S_1 трансформируется в куполообразную, увеличиваются угол наклона и степень переднего смещения позвонка L_v . По мнению авторов, особенно ярко прогрессивное течение спондилолистеза выражено при наличии у па-

циента других дисплазий и аномалий развития пояснично-крестцового отдела позвоночника, прежде всего спондилолизиса дуг позвонков [21]. Японские исследователи Н. Manabe и соавт. экспериментальным путём установили ведущую патогенетическую роль куполообразной формы верхних отделов крестца в развитии тяжёлых форм детского спондилолистеза [22].

L.J. Curylo и соавт. подтверждают тот факт, что дисплазии заднего опорного комплекса крестца снижают механическую прочность пояснично-крестцового отдела и способствуют сдвигу каудального поясничного позвонка. По данным авторов, из 53 пациентов со спондилолистезом категории «high grade» и спондилоптозом в 62% случаев присутствуют дисплазии задних элементов позвоночника [23].

Интересно отметить, что проведённое отечественными ортопедами исследование 98 детей с различными степенями тяжести спондилолистеза позволило объективно установить дисплазии и аномалии развития практически у такого же количества пациентов — у 64,27% (63 ребёнка). При этом у 30 (47,61%) детей было диагностировано по одной аномалии развития, у 19 (30,15%) — по две, у 14 (22,24%) человек — по три и более. В структуре диагностированных аномалий преобладали случаи выявления незаращения задней части дуг (*spina bifida posterior*) позвонка L_v и/или крестцовых позвонков. В общей сложности у 63 детей случаи незаращения задней части дуг зарегистрированы в 89 позвонках, при этом были выявлены обе её формы, как «аррета», так и «occulta». Кроме дефектов задних отделов дуг отдельных позвонков, у пациентов исследуемой когорты были диагностированы случаи незаращения всего крестцового канала (*hiatus sacralis totalis*) у 15 (23,8%) человек и аномалии количества. Последние были представлены люмбализацией позвонка S_1 (11 детей, 17,46%) и сакрализацией позвонка L_v (4 ребёнка, 6,34%) [24].

Объективное подтверждение спондилолистеза и спондилоптоза у детей основано на проведении обзорной рентгенографии поясничного отдела позвоночника и крестца. Это положение отражено в отчёте Комитета по доказательной медицине «Общества исследования сколиоза» (Scoliosis Research Society — SRS), в разделе, посвящённом методам диагностики поясничного спондилолистеза у детей [25]. Для постановки диагноза и проведения динамического наблюдения за течением патологического процесса наиболее информативна рентгенограмма в сагиттальной (боковой) проекции [26]. С целью установления характера нарушений

сагиттального позвоночно-тазового баланса необходимо проведение рентгенографии всего позвоночника и таза с тазобедренными суставами в переднезадней и боковой проекциях в положении пациента стоя [27, 28].

Нормой сагиттального баланса принято считать ситуацию, при которой на рентгенограмме в боковой проекции вертикальный отвес, опущенный из середины тела позвонка C_{VII} , «проходит» по передневерхнему углу позвонка S_1 — так называемая сагиттальная вертикальная ось (*sagittal vertical axis*) [29]. Вариантом нормы может быть ситуация, при которой вертикальный отвес в области крестца смещён кпереди или кзади, но не более чем на 2 см в каждом из направлений [30]. Превышение указанной величины свидетельствует о положительном (при смещении кпереди) или отрицательном (при смещении кзади) сагиттальном балансе [31]. Существует обоснованное мнение о том, что достоверно судить о состоянии сагиттального баланса можно лишь при оценке рентгенограммы головы, туловища, таза, бёдер, голени и стоп в боковой проекции в положении пациента стоя [32].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), проводимые пациентам со спондилоптозом, способны существенно детализировать характер патологии [33]. По мнению французских исследователей R. Vialle и соавт., именно КТ позволяет наиболее точно оценить основные количественные характеристики позвоночно-тазовых взаимоотношений в вертикальном положении пациентов и выработать наиболее рациональную тактику оперативного лечения спондилоптоза [34]. Результаты МРТ необходимы для оценки анатомических изменений мягкотканого связочного аппарата пояснично-крестцового отдела позвоночника, в том числе межпозвонковых дисков, степени компрессии дурального мешка и расположенных в нём элементов конского хвоста и сегментарных корешков [35].

В зависимости от характера и степени диагностированных нарушений у каждого конкретного ребёнка со спондилоптозом планируют индивидуальный объём хирургического вмешательства как безальтернативного метода проводимой терапии [3, 36, 37]. Цель операции — восстановление анатомических взаимоотношений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, а значит во всей локомоторной цепи «позвоночник — таз — нижние конечности», декомпрессия корешков конского хвоста, купирование болевого синдрома, стабилизация поражённого отдела с формированием костного блока [2, 5].

Следует особо отметить, что, по мнению большинства специалистов, вопросы хирургического лечения спондилоптоза остаются дискуссионными [7, 38, 39]. Так, до настоящего времени не сформулирован алгоритм выбора метода оперативного вмешательства, остаются дискуссионными необходимость, степень и способы выполнения редукции сместившегося позвонка L_v , научно не обоснована протяжённость зоны спондилодеза, не разработаны меры профилактики появления или усугубления неврологических расстройств, в том числе посредством нейрофизиологического мониторинга, отсутствуют общепринятые клинические и лучевые критерии оценки результатов проводимого лечения [6, 26, 40–44]. Достаточно сказать, что к настоящему времени набор оперативных технологий в лечении спондилоптоза варьирует от фиксации *in situ* [37, 43] до выполнения 360° реконструкции с изменением параметров пояснично-тазового баланса [45, 46].

Как следует из литературных источников, первым хирургом, оперировавшим пациента со спондилоптозом, был J.A. Jenkins. Этот английский врач в 1936 г. использовал передний спондилодез по способу Berns в оперативном лечении 16-летнего подростка со спондилоптозом [47]. С 60-х годов XX века в оперативном лечении спондилолистезов высокой степени стали применять методику L.L. Wiltse — спондилодез аутокостью *in situ* [48].

Неудовлетворённость результатами лечения спондилоптоза, прежде всего несостоятельностью спондилодеза, побудила американского хирурга R.W. Gaines разработать технику операции, заключающуюся в тотальной резекции тела позвонка L_v из переднего внебрюшинного доступа (1-й этап), редукции позвонка L_{IV} и заднем спондилодезе $L_{IV}-S_1$ (2-й этап) с последующей иммобилизацией позвоночника корсетом до формирования костно-металлического блока [49]. За 25 лет, к 2005 г., автор прооперировал по разработанной им методике 30 больных [50].

Позднее K. Kalra и соавт. модифицировали операцию Гейнса, начав осуществлять резекцию только нижней части тела позвонка L_v [51]. В нашей стране положительный опыт лечения спондилоптоза у 11-летней пациентки с помощью операции Гейнса представили сотрудники Центрального института травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова [52].

С внедрением в вертебрологическую практику транспедикулярного спондилодеза (CD-инструментарий) эта технология нашла своё применение и в хирургическом лечении спондилоптоза [53, 54]. Кроме традиционного ва-

рианта транспедикулярного спондилодеза, А.А. Афаунов и соавт. в лечении спондилоптоза у 22-летней пациентки с успехом применили аппарат внешней транспедикулярной фиксации для постепенной и дозированной, в течение 34 дней, редукции смещённого в полость таза позвонка L_v . После успешного восстановления анатомических взаимоотношений на уровне позвоночно-двигательного сегмента L_v-S_1 пациентке был произведён погружной этап транспедикулярного спондилодеза конструкцией из 6 полиаксиальных винтов. Завершающим этапом лечения был передний корпородез на уровне сегмента L_v-S_1 аутооттрансплантатом из крыла левой подвздошной кости, позволивший достичь стабилизации в 360° [55].

С.В. Виссарионов и соавт. в лечении детей со спондилолистезом III–IV степени тяжести и спондилоптозом с успехом применяют одноэтапное хирургическое вмешательство из заднего доступа под нейрофизиологическим интраоперационным контролем. Объём операции, по описанию авторов, состоит в ламинэктомии позвонка L_v , ревизии позвоночного канала и радикулолизиса, восстановлении сагиттального баланса позвоночника путём редукции тела позвонка L_v , удалении дегенеративно изменённого межпозвонкового диска L_v-S_1 , стабилизации металлоконструкциями и аутокостью пояснично-крестцового отдела позвоночника в физиологически правильном положении [5, 56].

При анализе научных публикаций последних лет, посвящённых оперативным технологиям в лечении спондилоптоза у растущих пациентов, обращает на себя внимание тот факт, что большинство авторов отдают предпочтение циркулярному спондилодезу как наиболее эффективному [3, 33, 36, 57]. Так, например, американские авторы W. Molinari и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения спондилолистеза категории «high-grade» у 37 детей в зависимости от техники выполнения операции — заднего спондилодеза $L_{IV}-S_1$ *in situ* (18 человек) и 360° реконструкции (19 человек). При изучении отдалённых результатов оказалось, что, например, псевдоартроз был зарегистрирован только у пациентов, оперированных задним спондилодезом, — 7 (38,88%) клинических наблюдений. Ревизионные операции, проведённые этим пациентам в объёме 360° реконструкции, позволили достичь во всех случаях адекватного циркулярного спондилодеза [58].

По мнению С.О. Рябых и соавт., использование техники 360° реконструкции с удалением дуги порочного позвонка L_v и менинго-

радикулолизом позвонка S_1 , широким релизом в объёме «bone-disc-bone остеотомия» на уровне L_v-S_1 с изменением угла наклона крестца — ключевой фактор достижения мобилизации и радикальной коррекции параметров пояснично-тазового баланса при тяжёлых формах спондилолистеза у детей [46]. В то же время при выполнении циркулярного спондилодеза с редукцией значительно возрастает риск неврологических осложнений [59, 60].

Существует мнение, что расширенный объём оперативного вмешательства на структурах позвоночного столба, особенно у больных младших возрастных групп, чреват опасностью задержки роста детских позвонков [61]. Литературные данные опровергают эти суждения. Так, M. Ruf и соавт. ретроспективно оценили 19 клинических случаев использования 91 педикулярного винта у детей 1–2 лет, оперированных по поводу различных заболеваний позвоночника. В отдалённом периоде у одного ребёнка зафиксирована поломка одного из винтов, у двух детей — нарушения винтового соединения. Авторы делают вывод о том, что применение педикулярных винтов зачастую бывает единственным способом надёжной фиксации структур позвоночника, и их установка не оказывает влияния на рост позвонков [62].

С этими выводами согласны J. Li и соавт., имплантировавшие 74 педикулярных винта 16 детям в возрасте 1–4 лет. Послеоперационная КТ показала неадекватную установку 5 (6,75%) винтов, при этом медиальной мальпозиции не зарегистрировано ни в одном из случаев. Отдалённые результаты оперативного лечения в сроки от 3 до 7 лет удалось изучить у 7 пациентов. Во всех клинических наблюдениях зарегистрированы обычные форма и размеры позвонков [63].

A. Ranade и соавт. приводят опыт установки 88 педикулярных винтов диаметром 3,5–5,5 мм для грудных позвонков и диаметром 4–6 мм для поясничных позвонков 16 детям младше 8 лет. В 6 (6,81%) наблюдениях посредством послеоперационной КТ была зафиксирована мальпозиция металлоконструкций, в одном из описанных случаев — медиальная. Авторы публикации высказывают мнение о том, что педикулярные винты точно можно устанавливать у самых маленьких детей [64].

В подтверждение сказанному J. Stulik и соавт. сообщают о безопасной возможности введения пары винтов в зубовидный отросток позвонка C_{II} у детей годовалого возраста [65].

Анализ литературных источников, посвящённых спондилоптозу у детей, показывает,

что эта патология может быть диагностирована у детей первых лет жизни [1, 2, 66–68]. В этих случаях следует помнить, что хирургические вмешательства могут приводить, по мнению Ж. Дюбюссе, к катастрофическим последствиям, так как вероятно нарушение сбалансированного роста незрелого позвоночника и окружающих его структур. Автор убеждён, что в современной вертебрологии детского возраста главным является вопрос о том, когда и как начинать хирургическое лечение активно растущих детей с прогрессирующими деформациями позвоночника различной этиологии [69].

Изучение отделённых результатов лечения детей со спондилолистезом высокой степени показывает, и это парадоксально, что отсроченное хирургическое вмешательство, как правило, не приводит к серьёзным изменениям их качества жизни [59]. Так, канадские исследователи E. Bourassa-Moreau и соавт. проанализировали результаты лечения 34 детей, из которых 29 были оперированы по поводу спондилолистеза категории «high-grade». В ходе динамического исследования была использована анкета «Scoliosis Research Society (SRS)-22». Результаты анализа показали, что качество жизни пациентов, оперированных на позвоночнике и лечившихся консервативно, существенно ничем не различалось [70].

С этими выводами согласны китайские авторы Х. Хуе и соавт., использовавшие в ходе аналогичного исследования той же категории пациентов «шкалу Newcastle-Ottawa» (NOS). Оказалось, что в группах оперированных и не оперированных детей статистически достоверной разницы в оценке критериев «шкалы NOS» не зарегистрировано [71]. Дети и подростки, кому оперативное лечение тяжёлых форм спондилолистеза приносит наибольшую пользу, имеют более низкие исходные показатели качества жизни, связанные со здоровьем [72].

Методы лечения, используемые в детской оперативной вертебрологии, «следуют» за развитием общей вертебральной хирургии [69]. В последнее время в связи с широким внедрением в клиническую медицину компьютерных и роботизированных технологий принимают успешные попытки разработки индивидуальных 3D-конструкций, используемых в педиатрической практике [73–75]. Так, М.А. Герасименко и соавт. в своей статье продемонстрировали первый положительный опыт 3D-проектирования и прототипирования в хирургическом лечении многоплоскостной деформации позвоночника, сформированной на фоне

заднего клиновидного полупозвонка L₁ у 6-летней девочки [76].

Американские авторы J. Parthasarathy и соавт. при оперативном лечении спондилоптоза у подростка применили индивидуально изготовленные на 3D-принтере композитные модели фиксаторов, разработанных с учётом особенностей позвоночно-тазового баланса конкретного пациента. В своей статье авторы описывают технологию рабочего процесса изготовления подобных изделий, иллюстрируют особенности их использования в клинической практике [77].

Заключение

Спондилоптоз у детей, подростков и лиц молодого возраста представляет собой проблему, актуальность которой определяется, прежде всего, нерешённостью вопросов лечебной тактики. Очевидно, что лечение заболевания должно быть оперативным. При этом единого мнения в отношении сроков проведения и объёма хирургических вмешательств на сегодняшний день не существует.

Нормализация нарушенного позвоночно-тазового баланса у детей со спондилоптозом — важнейшая задача проводимого лечения, и достичь её можно только путём использования техники 360° реконструкции поясничного отдела позвоночника и крестца. По мнению большинства авторов, дальнейшее совершенствование медицинских технологий позволит достигать лучших результатов хирургического лечения детей со спондилоптозом с минимальным риском неврологических осложнений при восстановленной анатомии позвоночника, таза и нижних конечностей, а их проспективный анализ позволит качественно изменить доказательность и силу рекомендаций по тактике лечения.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gressot LV, Mata JA, Luerssen TG, Jea A. Surgical treatment of congenital thoracolumbar spondyloptosis in a 2-year-old child with vertebral column resection and posteriorly circumferential reconstruction of the spine column: case report. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15(2):207–213. DOI: 10.3171/2014.9.PEDS14151.
2. Wild A, Jager M, Werner A, Euler J, Krauspe R. Treatment of congenital spondyloptosis in a patient for 18-months, follow-up 10-years. *Spine.* 2011;26(21):502–505. DOI: 10.1097/00007632-200111010-00021.

3. Lak AM, Abunimer AM, Rahimi A, Tafel I, Chi J, Lu Y, Groff M, Zaidi HA. Outcomes of minimally invasive versus open surgery for intermediate to high-grade spondylolisthesis: A 10-year retrospective, multicenter experience. *Spine*. 2020;45(20):1451–1458. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003573.
4. Платунов В.В., Кравчуков И.В., Батрак Ю.М. Оценка результатов хирургического лечения истинного спондилолистеза. *Травматология и ортопедия России*. 2013;(2):159. [Platunov VV, Kravchukov IV, Batrak YuM. Evaluation of the results of surgical treatment of true spondylolisthesis. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2013;(2):159. (In Russ.)]
5. Виссарионов С.В., Мурашко В.В., Дроздецкий А.П., Крутелев Н.А., Белянчиков С.М. Современный подход к хирургическому лечению спондилолистеза у детей. *Хирургия позвоночника*. 2009;(3):56–63. [Vissarionov SV, Murashko VV, Drozhetsky AP, Krutlev NA, Belyanchikov SM. The modern approach to surgical treatment of spondylolisthesis in children. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2009;(3):56–63. (In Russ.)]
6. Крутько А.В., Сангинов А.Д., Гиерс М.В., Альшевская А.А., Москалёв А.В. Хирургическое лечение патологии нижнего поясничного отдела позвоночника у детей и подростков. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2018;6(4):37–47. [Krutko AV, Sanginov AD, Giers MV, Alshvetskaya AA, Moskalov AV. Surgical treatment of pathology of the lower lumbar spine in children and adolescents. *Pediatric orthopedics, traumatology and reconstructive surgery*. 2018;6(4):37–47. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PTORS 6437-47.
7. Rivollier M, Marlier B, Kleiber JC, Eap C, Litre CF. Surgical treatment of high-grade spondylolisthesis. *J Orthop*. 2020;22:383–389. DOI: 10.1016/j.jor.2020.08.015.
8. Junge H, Kuhl P. Appearance and significance of neural symptoms in lumbar spondylolisthesis and indications for operative management. *Bruns Beitr Klin Chir*. 1956;193(1):39–58.
9. Meyerding HW. Spondylolisthesis, surgical fusion of lumbosacral portion of spinal column and interarticular facets; use of autogenous bone grafts for relief of disabling backache. *J Int Coll Surg*. 1956; 26(5 Part 1):566–591. PMID: 13367505.
10. Wiltze LL, Newman PH, McNab I. Classification of spondylolysis and spondylolisthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 1976;117:23–29. DOI: 10.1097/00003086-197606000-00003.
11. Митбрейт И.М. *Спондилолистез*. М.: Медицина; 1978; 272 с. [Mitbrejt IM. *Spondilolistez*. (Spondylolisthesis.) Moscow: Medizina; 1978. 272 p. (In Russ.)]
12. Marchetti PG, Bartolozzi P. Classification of spondylolisthesis as a guideline for treatment. In: Bridwell KH, DeWald RI, editors. *The textbook of spinal surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1211–1254.
13. Mac-Thiong JM, Labelle H. A proposal for a surgical classification of pediatric lumbosacral spondylolisthesis based on current literature. *Eur Spine J*. 2006;15:1425–1435. DOI: 10.1007/s00586-006-0101-4.
14. Vidal J, Marnaj T. Morphology and anteroposterior body equilibrium in spondylolisthesis L₅–S₁. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1983;69(1):17–28. PMID: 6222428.
15. Ploumis A, Hantzidis P, Dimitriou C. High-grade dysplastic spondylolisthesis and spondyloptosis: Report of tree cases with surgical treatment and review of the literature. *Acta Orthop Belg*. 2005;71(6):750–757. PMID: 16459872.
16. Patel AJ, Vadivelu S, Desai SK, Jea A. Congenital hypoplasia or aplasia of the lumbosacral pedicle as an unusual cause of spondylolisthesis in the pediatric age group. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(6):717–721. DOI: 10.3171/2013.3.PEDS12579.
17. Al-Sibay MW, Al-Havashka H. Spondyloptosis and multiple-level spondylolysis. *Eur Spine J*. 1999;8(1):75–77. DOI: 10.1007/s005860050130.
18. Yue W-M, Brodner W, Gaines RW. Abnormal spinal anatomy in 27 cases of surgically corrected spondyloptosis: Proximal sacral endplate damage as a possible cause of spondyloptosis. *Spine*. 2005;30(6):22–26. DOI: 10.1097/01.brs.0000155572.72287.92.
19. Min K, Liebscher T, Rothenfluh D. Sacral dome resection and single-stage posterior reduction in the treatment of high-grade high dysplastic spondylolisthesis in adolescents and young adults. *Eur J Spine*. 2012;21(6):785–791. DOI: 10.1007/s00586-011-1949-5.
20. Yamashita K, Higashino K, Sakai T, Takata Y, Nagamachi A, Sairyo K. Natural correction and adaptation of a severely deformed sacral dome in an adolescents with isthmic spondylolisthesis: A case report. *JBJS Case Connect*. 2017;7(2):e26. DOI: 10.2106/JBJS.CC.16.00117.
21. Gutman G, Silvestre C, Roussouly P. Sacral doming progression in developmental spondylolisthesis: a demonstrative case report with two different evolutions. *Eur J Spine*. 2014;23(2):288–295. DOI: 10.1007/s00586-014-3306-y.
22. Manabe H, Yamashita K, Higashino K, Morimoto M, Sugiura K, Ishihama Y, Tezuka F, Takata Y, Sakai T, Sairyo K. Bone formation during correction of vertebral rounding deformity in a rat model of pediatric spondylolisthesis. *Spine*. 2021;46(5):294–302. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003779.
23. Curylo LJ, Edwards C, DeWald RW. Radiographic markers in spondyloptosis: implications for spondylolisthesis progression. *Spine*. 2002;27(18):2021–2025. DOI: 10.1097/00007632-200209150-00010.
24. Скрябин Е.Г. Спондилолиз и спондилолистез нижних поясничных позвонков у детей и подростков. *Гений ортопедии*. 2017;23(1):71–73. [Skriabin EG. Spondylolysis and isthmic spondylolisthesis of the lower lumbar vertebrae in children and adolescents. *Geniy ortopedii*. 2017;23(1):71–73. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-1-71-73.
25. Kim HJ, Crawford CH 3rd, Ledonio C, Bess S, Larson AH, Gates M, Oetgen M, Sanders JO, Burton D. Current evidence regarding the diagnostic methods for pediatric lumbar spondylolisthesis: A report from the Scoliosis Research Society Evidence Based Medicine Committee. *Spine Deform*. 2018;6(2):185–188. DOI: 10.1016/j.jspd.2017.08.010.
26. Li Y, Hresko MT. Radiographic analysis of spondylolisthesis and sagittal spino-pelvic deformity. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(4):194–205. DOI: 10.5435/JAAOS-20-04-194.
27. Mossaad MM. Spondylolisthesis. *Res Rev Health Care Open Acc J*. 2020;5(4):512–521. DOI: 10.32474/RRHO AJ.2020.05.000219.
28. Rajasekaran S, Aiyer S, Kanna RM. High-grade spondylolisthesis: Pediatric and adults. In: *Lumbar spine online textbook*. Section 19. Chapter 4. <https://www.wheellessonline.com/issls/section-19-chapter-4-high-grade-spondylolisthesis-pediatric-and-adults/> (access date: 10.06.2021).
29. Cavanilles-Walker JM, Ballester C, Ubierna MT, Tomasi SO. Adult spinal deformity: Sagittal imbalance. *Int J Orthop*. 2014;1(3):64–72.
30. Макиров С.К., Юз А.А., Джахаф М.Т. Методика оценки параметров сагиттального позвоночно-тазового

- баланса. *Хирургия позвоночника*. 2015; 12(3):55–63. [Makirov SK, Yuz AA, Jahaf MT. Method of assessing the parameters of the sagittal spinal pelvic balance. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2015;12(3):56–63. (In Russ.)] DOI: 10.14531/ss2015.3.55–63.
31. Бурцев А.В., Рябых С.О., Котельников А.О., Губин А.В. Клинические аспекты сагиттального баланса у взрослых. *Гений ортопедии*. 2017;23(2):228–235. [Burtsev AV, Ryabikh SO, Kotelnikov AO, Gubin AV. Clinical issues of the sagittal balance in adults. *Geniy ortopedii*. 2017;23(2):71–73. (In Russ.)] DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-228-235.
32. Ozer AF, Kaner T, Bozdoğan Ç. Sagittal balance in the spine. *Turk Neurosurg*. 2014; 24(1):13–19.
33. Mehdian SMH, Arun R, Jones A, Cole AA. Reduction of severe adolescent isthmic spondylolisthesis: a new technique. *Spine*. 2005;30(19):579–584. DOI: 10.1097/01.brs.0000181051.60960.32.
34. Vialle R, Ilharreborde B, Dauzarg C, Guigui P. Intra and inter-observer reliability of determining degree of pelvic incidence in high-grade spondylolisthesis using a computer assisted method. *Eur J Spine*. 2006;15(10):1449–1453. DOI: 10.1007/s00586-006-0096-x.
35. *Диагностика и лечение спондилолистеза*. Клинические рекомендации Ассоциации травматологов-ортопедов России. М.; 2014. 36 с. [*Diagnostika i lechenie spondilolisteza*. Klinicheskie rekomendatsii Assoatsii travmatologov-ortopedov Rossii. (Diagnostics and treatment of spondylolisthesis. Clinical guidelines of the Association of Orthopedic Traumatologists of Russia.) Moscow; 2014. 36 p. (In Russ.)]
36. Virkki EN, Oksanen H, Diarbakerli E, Helenius L, Pape B, Pajulo O, Gerdhem P, Helenius I. Health-related quality of life outcomes of instrumented circumferential spinal fusion for pediatric spondylolisthesis: A comparison with age and sex matched healthy controls. *Spine*. 2020; 45(23):1572–1579. DOI: 10.1097/brs.00000000000003681.
37. Grzegorzewski A, Kumar SJ. In situ posterolateral spine arthrodesis for grades III, IV and V spondylolisthesis in children and adolescents. *J Pediatr Orthop*. 2000;20(4):506–511. DOI: 10.097/00004694-200007000-00016.
38. Geiger F, Wirries A. Spondylolisthesis in the growing spine. *Orthopade*. 2019;48(6):494–502. DOI: 10.1007/s00132-019-03742-5.
39. Kunze KN, Lilly DT, Khan DM, Louis FK, Ferguson D, Basques BA, Nolte MT, Dewald CJ. High-grade spondylolisthesis an adults: current concepts of assessment and treatment. *Int J Spine Surg*. 2020;14(3):327–340. DOI: 10.14444/7044.
40. Lonner BS, Song EW, Scharf CL, Yao J. Reduction of high-grade isthmic and dysplastic spondylolisthesis in 5 adolescents. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007;36(7):367–373. PMID: 17694184.
41. Syal A, Shah YB, Desai CV, Chandani SP. L₅–S₁ spondyloptosis: Surgical treatment by two staged GAINES procedure: A case report. *IJSR*. 2014;7(3):1–4. DOI: 10.15373/22778179/July2014/170.
42. Nakamae T, Tanaka N, Nakanishi K, Kamei N, Hamasaki T, Izumi B, Fujioka Y, Ohta R, Ochi M. Surgical treatment of high-grade dysplastic spondylolisthesis using intraoperative electrophysiological monitoring: report of two cases and review of the literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013;23(1):121–127. DOI: 10.1007/s00590-013-1199-9.
43. Poussa M, Remes V, Lamberg T, Tervahartiala P, Schlentzka D, Yrjonen T, Osterman K, Seitsalo S, Helenius I. Treatment of severe spondylolisthesis in adolescence with reduction or fusion in situ: long-term clinical, radiologic, and functional outcome. *Spine*. 2006;31(5):583–590. DOI: 10.1097/01.brs.0000201401.17944.f7.
44. Ofluoglu AE, Hergunsel OB, Baydin S, Gunaldi O, Emel E. L₅–S₁ spondyloptosis treated by a single-stage posterior approach: an alternative technoloque. *J Turk Spinal Surg*. 2013;24(3):237–242.
45. Schufflebarger HL, Geck MJ. High-grade isthmic dysplastic spondylolisthesis: monosegmental surgical treatment. *Spine*. 2005;30(6):42–48. DOI: 10.1097/01.brs.0000155583.55856.f9.
46. Рябых С.О., Савин Д.М., Филатов Е.Ю., Котельников А.О., Сайфутдинов М.С. Результаты хирургического лечения спондилолистеза тяжелой степени (анализ моноцентральной когорты и обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(3):100–111. [Ryabikh SO, Savin DM, Filatov EYu, Kotelnikov AO, Sayfutdinov MS. Outcomes of Surgical Treatment of High-Grade Spondylolisthesis (Monocenter Cohort and Literature Review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(3):100–111. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-100-111.
47. Митбрейт И.М., Глазырин Д.И. Передний спондилодез В.Д. Чаклина. *Хирургия позвоночника*. 2017;14(1):91–99. [Mitbreit IM, Glazyrin DI. Chaklin's method of anterior spinal fusion. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2017;14(1):91–99. (In Russ.)] DOI: 10.14531/ss2016.4.91-99.
48. Wiltse LL, Bateman JG, Hutchinson RH, Nelson WE. The paraspinal sacrospinalis-splitting approach to the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am*. 1968;50:919–926. DOI: 10.2106/00004623-196850050-00004.
49. Gaines RW, Nichols WK. Treatment of spondylolisthesis by two stage L₅ vertebrectomy and reduction of L₄ onto S₁. *Spine*. 1985;10(7):680–686. DOI: 10.1097/00007632-198509000-00015.
50. Gaines RW. L₅ vertebrectomy for the surgical treatment of spondyloptosis: Thirty cases in 25-years. *Spine*. 2005;30(6):66–70. DOI: 10.1097/01.brs.0000155577.19606.df.
51. Kalra K, Dhar S. A modified Gaines procedure for spondyloptosis. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(11):1589–1591. DOI: 10.1302/0301-620X.92B11.24382.
52. Клинический случай для обсуждения, представленный сотрудниками отделения патологии позвоночника ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий». http://spineinfo.ru/infocases/cases_19.html (дата обращения: 10.06.2021). [A clinical case for discussion presented by the staff of the Department of Spinal Pathology of the Federal State Institution “CITO named after N.N. Priorov of Rosmedtekhologii”. http://spineinfo.ru/infocases/cases_19.html (access date: 10.06.2021). (In Russ.)]
53. Cotrel Y, Dubousset J. A new technic for segmental spinal osteosynthesis using the posterior approach. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1984;70(6):489–494. PMID: 6239334.
54. Dubousset J. Treatment of spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;337:77–85. DOI: 10.1097/00003086-199704000-00010.
55. Афаунов А.А., Полюхович Э.М., Афаунов А.И., Шевченко А.В. Клинический случай хирургического лечения тяжёлого спондилоптоза. *Хирургия позвоночника*. 2008;(1):20–23. [Afaunov AA, Polyukhovich EM, Afaunov AI, Shevchenko AV. Surgical treatment of severe spondylolisthesis: clinical case report. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2008;(1):20–23. (In Russ.)]

56. Виссарионов С.В., Мурашко В.В., Дроздец-кий А.П., Гусева И.А., Качалова Е.Г. Результат хирургического лечения спондилоптоза L₅ позвонка. *Хирургия позвоночника*. 2008;(4):20–23. [Vissarionov SV, Murashko VV, Drozdetsky AP, Guseva IA, Kachalova EG. Results of surgical treatment of L₅ spondyloptosis. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2008;(4):20–23. (In Russ.)]
57. Sudarchan PK, Suthar HR, Varma VK, Krishnan A, Hegde SK. Long-term experience with reduction technique in high-grade spondylolisthesis in the young. *Int J Spine Surg*. 2018;12(3):399–407. DOI: 10.14444/5047.
58. Molinari RW, Bridwell KH, Lenke LG, Baldus C. Anterior column support in surgery for high-grade, isthmic spondylolisthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(394):109–120. DOI: 10.1097/00003086-200201000-00013.
59. Lundine KM, Lewis SJ, Al-Aubaidi Z, Alman B, Howard AW. Patient outcomes in the operative and nonoperative management of high-grade spondylolisthesis in children. *J Pediatr Orthop*. 2014;34(5):483–489. DOI: 10.1097/BPO000000000000133.
60. Martiniani M, Lamartina C, Specchia N. “In situ” fusion or reduction in high-grade high dysplastic developmental spondylolisthesis (HDSS). *Eur Spine J*. 2012;21(1):134–140. DOI: 10.1007/s00586-012-2230-2.
61. Xue X, Shen J, Zhang J, Li S, Wang Y, Qiu G. X-Ray assessment of the effect of pedicle screw on vertebra and spinal canal growth in children before the age of 7 years. *Eur Spine J*. 2014;23(3):520–529. DOI: 10.1007/s00586-013-3035-7.
62. Ruf M, Harms J. Pedicle screw in 1- and 2-year-old children: technique, complications, and effect on further growth. *Spine*. 2002;27(21):460–466. DOI: 10.1097/00007632-200211010-00019.
63. Li J, Lu G, Wang B, Wang X, Lu C, Kang Y. Pedicle screw implantation in the thoracic and lumbar spine of 1–4-year-old children: evaluating the safety and accuracy by a computer tomography follow-up. *J Spinal Disord Tech*. 2013;26(2):46–52. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31825d5c87.
64. Ranade A, Samdani AF, Williams R, Barne K, McGriff MJ, Ramos G, Betz RR. Feasibility and accuracy of pedicle screw in children younger than eight years of age. *Spine*. 2009;34(26):2907–2911. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181b77af3.
65. Stulik J, Geri G, Salavcova L, Barna M, Fojtik P, Nanka O. Pediatric dens anatomy its implications for fracture treatment: an anatomical and radiological study. *Eur J Spine*. 2021;30(2):416–424. DOI: 10.1007/s00586-020-06490-9.
66. Tandon V, Kaul R, Chharba HS, Nanda A. Dysplastic L₅–S₁ spondyloptosis in a 3-year-old child: A case report and review of the literature. *Cas Rep Orthop*. 2017;7:1892502. DOI: 10.1155/2017/1892502.
67. Liu SB, De Beritto TV. Congenital cervical spondyloptosis in the neonate: A prenatal diagnosis. *Pediatr Ann*. 2020;49(7):313–318. DOI: 10.3928/19382359-20200629-01.
68. O'Donnell M, Lavelle WF, Sun MH. Spondylolisthesis with spondylolysis in a 17-month-old: a case report. *J Spine Surg*. 2017;3(4):689–692. DOI: 21037/jss.2017.08.18.
69. Дюбуссе Ж. Хирургия позвоночника у детей: прошлое настоящее и будущее. *Хирургия позвоночника*. 2021;18(1):78–85. [Dubousset J. Spine surgery in children: past, present and future. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2021;18(1):78–85. (In Russ.)] DOI: 10.14531/ss2021.1.78-85.
70. Bourassa-Moreau E, Labelle H, Mac-Thiong JM. Radiological and clinical outcome of non surgical management for pediatric high grade spondylolisthesis. *Stud Health Technol Inform*. 2010;158:177–181. DOI: 10.3233/978-1-60750-573-0-177.
71. Xue X, Wei X, Li L. Surgical versus treatment for high-grade spondylolisthesis in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):3070. DOI: 10.1097/MD.0000000000003070.
72. Bourassa-Moreau E, Mac-Thiong JM, Joncas J, Parent S, Labelle H. Quality of life of patients with high-grade spondylolisthesis: minimum 2-year follow-up after surgical and nonsurgical treatments. *Spine*. 2013;13(7):770–774. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.01.048.
73. Vaishya R, Patralekh MK, Vaish A, Agarwal AK, Vijay V. Publication trend and knowledge mapping in 3D printing in orthopedics. *J Clin Orthop Trauma*. 2018;9(3):194–201. DOI: 10.1016/j.jcot.2018.07.006.
74. Hsu MR, Haleem MS, Hsu W. 3D printing applications in minimally invasive spine surgery. *Min Invas Surg*. 2018;4760769. DOI: 10.1155/2018/4760769.
75. Burnard JL, Parr WCH, Choy WJ, Walsh WR, Mobbs RJ. 3D-printed spine surgery implants: a systematic review of the efficacy and clinical safety profile of patient-specific and off-the-shelf devices. *Eur J Spine*. 2020;29(6):1248–1260. DOI: 10.1007/s00586-019-06236-2.
76. Герасименко М.А., Тесаков Д.К., Макаревич С.В., Тесакова Д.Д., Бобрик П.А., Криворот К.А., Сацкевич Д.Г., Пустовойтов К.В. 3D проектирование и прототипирование в хирургическом лечении врождённых деформаций позвоночника у детей. *Хирургия позвоночника*. 2021;18(1):24–30. [Gerasimenko MA, Tesakov DK, Makarevich SV, Tesakova DD, Bobrik PA, Krivorot KA, Satskevich DG, Pustavoitau KV. 3D design and prototyping in surgical treatment of congenital spine deformities in children: the first experience. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2021;18(1):24–30. (In Russ.)] DOI: 10.14531/ss2021.1.24-30.
77. Parthasarathy J, Sribnick EA, Ho ML, Beebe A. Customised hybrid CT-MRI 3D-printed model for grade V spondylolisthesis in a adolescents. *BMJ Case Report*. 2021;14(3):239192. DOI: 10.1136/bcr-2020-23.

Сведения об авторе

Скрябин Евгений Геннадьевич, докт. мед. наук, проф., каф. травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; skryabineg@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4128-6127>

Author details

Evgeny G. Skryabin, M.D., D. Sci., Prof., Department of Traumatology and Orthopedics, Tyumen State Medical University; skryabineg@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4128-6127>

Возможные патофизиологические механизмы повышения уровней сердечных тропонинов в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии

А.М. Чаулин

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия;
Самарский областной клинический кардиологический
диспансер, г. Самара, Россия

Реферат

Цель данного обзора заключается в подробном обсуждении основных механизмов повреждения клеток миокарда и повышения концентраций кардиоспецифических изоформ тропонинов (сTnI и сTnT) в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии. Для достижения поставленной цели проведён поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы с использованием баз данных MedLine, EMBASE, Scopus и eLibrary. Согласно результатам недавних экспериментальных и клинических исследований с использованием высоко- и ультрачувствительных методов определения сTnI и сTnT, кардиомиоциты чрезвычайно чувствительны ко многим повреждающим факторам при целом ряде физиологических и патологических состояний. Концентрации сTnI и сTnT в сыворотке крови могут повышаться на самых ранних этапах патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, например при предгипертензии, латентных формах ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, и имеют большое значение для прогнозирования последующих осложнений в виде острых и опасных для жизни сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и др.). Более того, молекулы тропонинов могут определяться не только в сыворотке крови, но и в неинвазивно получаемых биологических жидкостях, включая мочу и ротовую жидкость, что в перспективе можно использовать в качестве новых методов неинвазивной диагностики многих видов сердечно-сосудистой патологии. Хотя повышенные уровни сTnI и сTnT в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии имеют довольно высокую диагностическую и прогностическую ценность, неясными остаются патофизиологические механизмы повышения концентраций сердечных тропонинов в биологических жидкостях человека при данном патологическом состоянии.

Ключевые слова: обзор, тропонин Т, тропонин I, высокочувствительные иммуноанализы, патофизиологические механизмы, предгипертензия, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Чаулин А.М. Возможные патофизиологические механизмы повышения уровней сердечных тропонинов в сыворотке крови и моче при артериальной гипертензии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):250–258. DOI: 10.17816/KMJ2022-250.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-250

Possible pathophysiological mechanisms of cardiac troponin level elevations in blood serum and urine in arterial hypertension

A.M. Chaulin

Samara State Medical University, Samara, Russia;
Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

Abstract

The review aimed to discuss and detail the main mechanisms of myocardial cell injury and increased concentrations of cardiac specific troponin isoforms (сTnI and сTnT) in blood serum and urine in hypertension. The search and

Для переписки: alekseymichailovich22976@gmail.com
Поступила 06.07.2021; принята в печать 16.11.2021;
опубликована: 12.04.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

For correspondence: alekseymichailovich22976@gmail.com
Submitted 06.07.2021; accepted 16.11.2021;
published: 12.04.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

analysis of foreign and domestic literature were carried out using the MedLine, EMBASE, Scopus and eLibrary databases to achieve this goal. According to recent experimental and clinical researches using high and ultrasensitive methods for determining cTnI and cTnT, cardiomyocytes are extremely sensitive to many damaging factors in a number of physiological and pathological conditions. The serum concentrations of cTnI and cTnT can increase at the earliest stages of cardiovascular diseases (for example, in prehypertension, latent forms of coronary heart disease, arterial hypertension) and are important for predicting subsequent complications in the form of acute and life-threatening cardiovascular diseases (myocardial infarction, stroke, heart failure, and others). Moreover, troponin molecules can be detected not only in blood serum but also in non-invasively obtained biological fluids, including urine and oral fluid, which in the future can be used as new methods for the non-invasive diagnosis of many cardiovascular diseases. Although elevated levels of cTnI and cTnT in blood serum and urine in hypertension have a fairly high diagnostic and prognostic value, the pathophysiological mechanisms of cardiac troponins level elevations in human biological fluids in this pathological condition remain unclear.

Keywords: review, troponin T, troponin I, highly sensitive immunoassays, pathophysiological mechanisms, prehypertension, arterial hypertension.

For citation: Chaulin AM. Possible pathophysiological mechanisms of cardiac troponin level elevations in blood serum and urine in arterial hypertension. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):250–258. DOI: 10.17816/KMJ2022-250.

Введение

Сердечные тропонины (cTnI, cTnT, cTnC) — важнейшие регуляторные белки, которые локализируются в составе тропонинового комплекса и играют одну из ключевых ролей в сокращении и расслаблении мышечной оболочки сердца. cTnI — ингибирующая субъединица, блокирует гидролиз аденозинтрифосфата и взаимодействие актина с миозином при отсутствии ионов кальция в фазу диастолы сердца. cTnT — тропомиозин-связывающая субъединица, прикрепляет субъединицы тропонинов к актиновым филаментам. cTnC — кальций-связывающая субъединица, связывает ионы кальция, поступающие в цитоплазму в фазу систолы сердца [1–3].

О важности сердечных тропонинов в регуляции работы миокарда свидетельствует тот факт, что мутации, вызывающие изменение аминокислотной последовательности в белках cTnI, cTnT, cTnC, сопровождаются значимыми и опасными для жизни нарушениями контрактной функции мышечной оболочки сердца, наследственными кардиомиопатиями [4–6].

Аминокислотный состав cTnC схож с аминокислотным составом тропонина C в скелетных мышечных волокнах, поэтому данный белок не применяют в качестве биомаркера инфаркта миокарда, а аминокислотный состав cTnI и cTnT уникален, что придаёт им необходимую специфичность, которая очень важна для использования в целях диагностики инфаркта миокарда [2, 7].

Помимо специфического строения, важную роль в лабораторной диагностике играют особенности методов определения, которые непрерывно совершенствуются и меняют наши представления о биологии и диагностическом значении многих биомаркеров, включая cTnI

и cTnT [8, 9]. К примеру, разработанные первоначально Cummins и Katus методы определения cTnI и cTnT [10–12] отличались низкой чувствительностью и специфичностью, что проявлялось относительно поздним выявлением диагностически-значимых концентраций у пациентов с инфарктом миокарда и значительным количеством неспецифических (перекрёстных) реакций анти-cTnI и анти-cTnT антител с тропонинами, высвобождаемыми из повреждённых скелетных мышечных волокон при рабдомиолизе и/или физических нагрузках [13–15]. На фоне существования низкоспецифичных методов исследования сформировались вероятно ошибочные гипотезы об экспрессии cTnI и cTnT в поперечнополосатых скелетных мышцах человека, описанные ещё в 1990-х годах F. Apple [16] и B. Messner с соавт. [17]. Тогда как современные методы исследования не подтвердили факта существования экспрессии кардиоспецифических тропонинов вне миокарда [18, 19].

Изменились наши представления о биохимии cTnI и cTnT: при использовании высокочувствительных методов анализа было показано, что уровни cTnI и cTnT зависят от ряда биологических факторов, включая гендерные, возрастные и циркадные особенности [19–23].

Гендерные особенности содержания cTnI и cTnT заключаются в том, что сывороточные уровни последних достоверно выше у мужчин, чем у женщин, что характерно практически для всех используемых в настоящее время высокочувствительных иммуноанализов. По аналогии с другим кардиоспецифическим ферментом (креатинкиназой) и продуктом белкового метаболизма (креатинином) гендерные различия в концентрациях тропонинов обусловлены более высокой массой поперечнополосатых

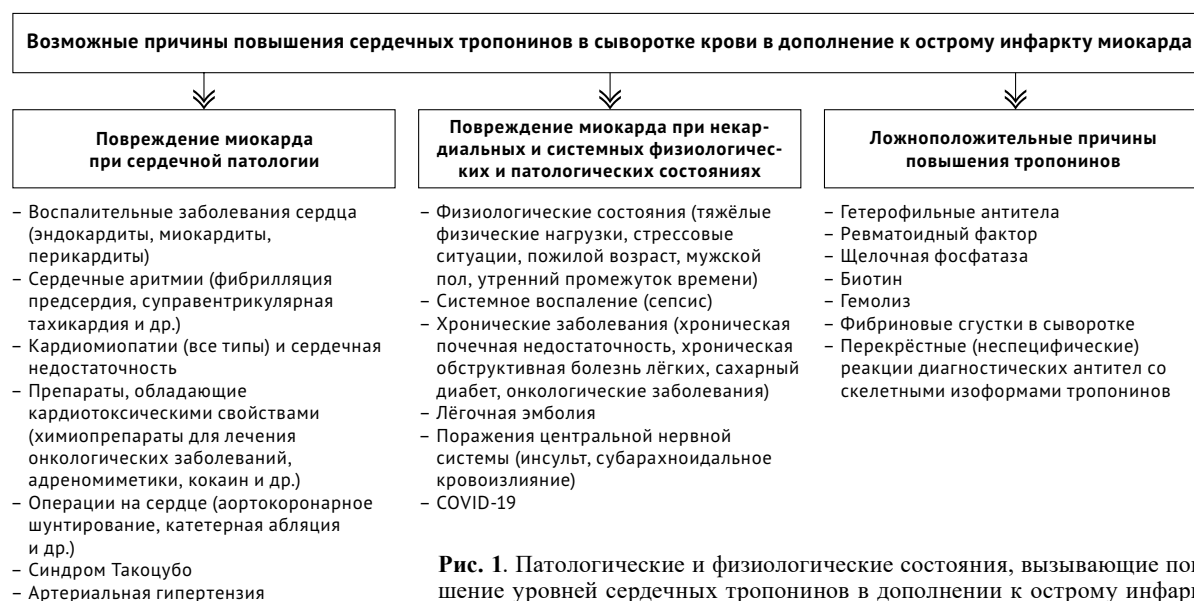


Рис. 1. Патологические и физиологические состояния, вызывающие повышение уровней сердечных тропонинов в дополнении к острому инфаркту миокарда, по [2] с изменениями и дополнениями

мышц, включая сердечную, у представителей мужского пола [2, 21].

Возрастные особенности уровней cTnI и cTnT заключаются в более высоких уровнях тропонинов у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, что, по всей видимости, связано с наличием хронических латентно протекающих коморбидных видов патологии, вызывающих субклинические поражения кардиомиоцитов [2, 24, 25].

Циркадные особенности заключаются в преобладании утренних уровней тропонинов над вечерними, что обусловлено повышенной активностью ряда систем организма человека (симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, свёртывающей и др.). Повышенная активность данных систем — эволюционно выработанный приспособительный механизм, необходимый здоровому человеку для периода бодрствования [26], однако данные системы также оказывают негативное влияние на клетки миокарда [27].

В ряде исследований при помощи высокочувствительных иммуноанализов было показано, что cTnI и cTnT могут определяться не только в сыворотке крови, но и в моче и ротовой жидкости [28–32], причём уровни cTnI и cTnT достоверно различаются в опытной и контрольной группах пациентов, что в перспективе позволит использовать данные неинвазивно получаемые биологические жидкости в практической медицине. Также была предложена идея создания тест-полосок для определения cTnI и cTnT в неинвазивно получаемых биологических жидкостях, в частности в моче [30].

Высокочувствительные методы определения cTnI и cTnT также продемонстрировали, что кардиомиоциты крайне чувствительны к любому роду повреждений, и концентрация cTnI и cTnT может повышаться при многих патологических и ряде физиологических состояний (рис. 1). Более того, даже у здоровых пациентов молекулы cTnI и cTnT высвобождаются из кардиомиоцитов, но их концентрация, как правило, не превышает 99-й перцентиль [8, 9]. Механизмы, лежащие в основе высвобождения молекул cTnI и cTnT из кардиомиоцитов и, соответственно, повышения их количества в сыворотке крови у здоровых людей окончательно не установлены.

На сегодняшний день существует немало количество обзорных статей, которые подробно освещают механизмы повышения содержания cTnI и cTnT при многих сердечных (миокардиты, кардиомиопатии, сердечная недостаточность, аритмии) [33–36] и внесердечных (сепсис, физические нагрузки, почечная недостаточность, онкологические заболевания и применение химиотерапевтических препаратов) [37–40] видах патологии, однако в них не уделяют внимания такому важному патологическому состоянию, как артериальная гипертензия (АГ). По данным клинических исследований, повышенные уровни cTnI и cTnT при АГ в сыворотке крови [41–43] и моче [28] имеют высокую диагностическую и прогностическую ценность, позволяя выявлять пациентов с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и осложнений. Однако неясными и необсужденными остаются механизмы повышения тропонинов при АГ.

Цель настоящей статьи — обсудить патофизиологические механизмы повышения количества сTnI и сTnT в сыворотке крови и моче.

Механизмы повышения содержания сTnI и сTnT при артериальной гипертензии

Потенциальное влияние АГ на процессы протеолитического расщепления тропониновых белков и повышение мембранной проницаемости. Хотя молекулы сердечных тропонинов с учётом их молекулярной массы (сTnI — 25 кДа, сTnT — 37 кДа) и являются низкомолекулярными белками, целостные молекулы тропонинов не могут проходить через интактную мембрану кардиомиоцитов. Однако, как и любые белковые молекулы, сTnT и сTnI чрезвычайно чувствительны к действию протеаз, которые могут активироваться при определённых патологических условиях.

Согласно результатам экспериментальных исследований, растяжение сердечной мышечной ткани, оксидативный стресс и ишемия кардиомиоцитов приводят к активации матриксной металлопротеиназы-2, которая, в свою очередь, расщепляет молекулу сTnI на небольшие пептидные фрагменты, которые смогут пройти через мембрану кардиомиоцита во внеклеточное пространство и далее кровь [44–47]. Другой внутриклеточный фермент, способный вызывать деградацию молекулы сTnI, — кальпаин-1, активность которого возрастает при повышении нагрузки на миокард в экспериментальных условиях [47]. Блокирование кальпаина-1 специфическим ингибитором уменьшало деградацию молекулы тропонина [48]. Поскольку в условиях АГ нагрузка на миокард значительно возрастает, данный механизм фрагментации тропонинов на более мелкие фрагменты тропонинов и высвобождение последних из кардиомиоцитов можно считать весьма обоснованным.

В дополнение к протеолитическому расщеплению тропонинов активированные протеазы, вероятно, могут вызывать протеолиз и расщепление белковых компонентов мембраны кардиомиоцита, облегчая высвобождение цитоплазматических белков. В кардиомиоцитах приблизительно 5% общей массы тропониновых белков расположено вне тропонинового комплекса непосредственно в цитоплазме (цитоплазматическая или неструктурная фракция).

Считают, что тропониновые белки, составляющие данную фракцию, высвобождаются самыми первыми во время патологических и физиологических состояний. При этом, учитывая относительно небольшой объём данной

фракции, уровни тропонинов при обратимых повреждениях миокарда, например при тяжёлых физических нагрузках или стрессовых ситуациях, не превышают 99-й перцентиль в более чем 3–5 раз [49, 50]. Степень повышения сывороточного содержания сердечных тропонинов при АГ также невелика.

По данным L. Afonso, примерно у трети пациентов с АГ уровень сTnI составил $4,06 \pm 14,6$ нг/мл, что в несколько раз выше нормы для используемой тропониновой тест-системы (<2 нг/мл) [41]. Несколько схожие данные относительно распространённости и степени повышения количества сердечных тропонинов при АГ получены и в других клинических исследованиях [42, 43].

Учитывая небольшую степень повышения концентрации сердечных тропонинов при АГ по данным клинических исследований [41–43], можно предположить, что ключевой вклад в повышение сывороточных уровней сердечных тропонинов вносит цитоплазматическая фракция тропонинов, молекулы которой расщепляются на небольшие фрагменты и выходят в кровяное русло. Тогда как при инфаркте миокарда уровни сердечных тропонинов повышаются в несколько десятков и сотен раз относительно нормы, что свидетельствует о выраженных и необратимых повреждениях кардиомиоцитов, а распространённость повышенных результатов, как правило, составляет 100% [21, 51].

Наряду с внутриклеточным протеолитическим расщеплением молекул тропонинов важную роль играет мембранная проницаемость кардиомиоцитов, которая также может меняться при ряде физиологических и патологических условий. Мембранную проницаемость клеток при АГ широко изучали отечественные исследователи (Постнов Ю.В., Орлов С.Н. и др.), которые предложили мембранную теорию первичной АГ [52]. Согласно данной теории, первопричина АГ — генетически детерминированные структурно-функциональные аномалии ионных каналов, осуществляющих транспортировку моновалентных катионов. Результатом нарушения ионотранспорта становится аккумуляция избыточного уровня кальция внутри клеток, что приводит к уменьшению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях клеток. Последнее обстоятельство вызывает нарушение работы ряда других ферментов и ионных каналов, в частности натрий-калиевой АТФ-азы, что будет вызывать уменьшение трансмембранного потенциала клетки и усиление транспорта ионов кальция внутрь клетки по потенциал-зависимым каналам. Тем самым,

замыкается порочный патогенетический круг, лежащий в основе последующего прогрессирования АГ [52–54].

Кроме того, по данным М. Hessel и соавт., перегрузка миокарда объемом приводит к растяжению сердечной мышцы и активации трансмембранных гликопротеиновых рецепторов, называемых интегринами. Данные белки функционируют как механотрансдукторы, увеличивая мембранную проницаемость и активируя ферменты матриксную металлопротеиназу-2 и кальпаин-1, которые дополнительно усиливают протеолитическую деградацию тропонинов [55]. Таким образом, расщепление тропонинов на небольшие фрагменты и повышение проницаемости клеточной мембраны кардиомиоцитов создают необходимые условия для высвобождения цитоплазматического пула молекул тропонинов и повышения концентрации последних при АГ.

Апоптоз кардиомиоцитов инициируется по ряду механизмов, которые могут быть связаны с развитием и прогрессированием АГ. Согласно результатам исследования W. Cheng и соавт., растяжение стенок сердечной мышцы усиливает окислительный стресс и повышает экспрессию белка Fas, служащего одним из ключевых индукторов запрограммированной гибели клеток [56]. Другой механизм, вызывающий усиление апоптоза кардиомиоцитов, — действие адренергической системы, повышение активности которой весьма характерно для АГ. В экспериментальных работах было показано, что воздействие агонистов β -адренергических рецепторов (норэпинефрина и изопротеренола) на кардиомиоциты запускает внутриклеточные апоптотические сигналы по цАМФ-зависимому¹ и NF2-зависимому механизмам [57–59].

Запрограммированная гибель кардиомиоцитов может приводить к весьма значимому повышению уровня сердечных тропонинов, что было продемонстрировано в недавнем экспериментальном исследовании B. Weil и соавт. [60]. В данном эксперименте исследователи инициировали апоптоз в миокарде свиней путём кратковременной перегрузки левого желудочка давлением. При этом уровни тропонинов уже через 30 мин превысили верхнюю границу нормы, а через 1 и 24 ч концентрации тропонина Т достигли относительно высоких значений (856 ± 956 и $1,462 \pm 1,691$ нг/л соответственно). При этом гистологические признаки некроза кардиомиоцитов исследователями не были выявлены [60], а это свидетельствует о том, что

за повышение сывороточных уровней тропонинов отвечал именно механизм апоптоза клеток миокарда.

Ещё один механизм апоптоза кардиомиоцитов при АГ связан с мембранной теорией гипертонической болезни Ю.В. Постнова и С.Н. Орлова [61, 62]. Так, генетически детерминированные нарушения транспорта ионов через плазматическую мембрану кардиомиоцитов могут приводить к увеличению внутриклеточного уровня кальция, что сопровождается снижением образования АТФ, активацией апоптоза и, как следствие, высвобождением молекул сердечных тропонинов из кардиомиоцитов.

Особенности элиминации сердечных тропонинов через клубочковый фильтр: влияющие факторы и возможности неинвазивной диагностики

Помимо механизмов высвобождения тропонинов из миокарда, важную роль играют механизмы элиминации тропонинов из кровотока, которые также должны принимать во внимание исследователи и практикующие врачи. Так, у пациентов, не имеющих признаков сердечно-сосудистых заболеваний, но с признаками хронической почечной недостаточности, нередко отмечают повышенное содержание тропонинов [63, 64]. При этом у пациентов с более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) уровень тропонинов выше, чем у пациентов с более высокой СКФ, что свидетельствует о прямой зависимости степени повышения содержания тропонинов от функционального состояния почек [64].

Однако прямые доказательства элиминации тропонинов через клубочковый фильтр, а именно исследования, подтверждающие наличие тропонинов в моче, долгое время отсутствовали. В некоторых исследованиях уровни тропонинов в моче выявляли лишь в единичных случаях, в связи с чем данный механизм элиминации тропонинов полагали сомнительным [65]. Молекулы тропонинов считались относительно крупными молекулами и, по мнению авторов, не могли проходить через клубочковый фильтр [66].

Однако в нескольких недавних исследованиях было доказано наличие молекул тропонинов в моче у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в исследовании P. Rergan и соавт. тропонин I был обнаружен в утренней моче у пациентов опытной (пациенты с АГ) и контрольной (нормотензивной) групп. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с АГ средние концен-

¹ цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

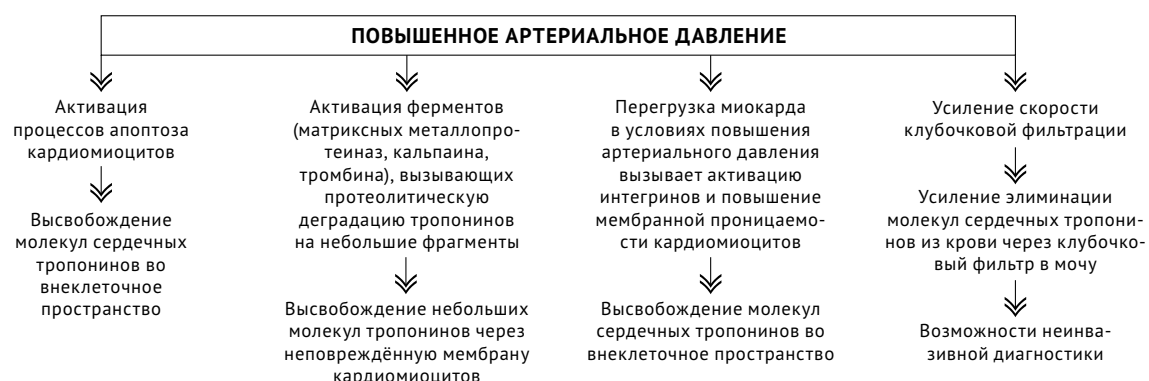


Рис. 2. Механизмы повышения содержания сердечных тропонинов при артериальной гипертензии

трации тропонина I были выше, чем у людей с нормальным артериальным давлением [28]. Поскольку АГ усиливает СКФ, вероятно, что именно этот механизм определяет полученные результаты. Содержание тропонинов в моче относительно невелико, что служит объяснением того, почему умеренно чувствительные методы определения не выявляли данные концентрации. Тогда как в исследовании P. Pervan и соавт. был использован высокочувствительный иммуноанализ для определения тропонина I в моче [28]. В другом исследовании J. Chen и соавт. при помощи высокочувствительного метода определения обнаружили тропонин I в моче у пациентов с сахарным диабетом, причём уровни тропонина I имели прогностическое значение [29].

Возможным объяснением того, как молекулы тропонинов проникают через клубочковый фильтр, являются процессы протеолитического расщепления под влиянием ряда внутри- и внеклеточных протеиназ. Вероятнее всего, расщепляясь на небольшие фрагменты, молекулы тропонинов просачиваются в другие неинвазивно получаемые биологические жидкости, в частности в мочу и ротовую жидкость [28–32]. Однако процессы протеолитического расщепления тропонинов внутри клеток и в сыворотке крови крайне мало изучены. Хотя исследователи сообщают о нескольких десятках фрагментов различной молекулярной массы и размеров, неизвестны все ферменты, которые отвечают за расщепление тропонинов и формирование такого значительного количества фрагментов [66–68].

При этом в исследовании И. Катруха и соавт. [66] сообщают, что фермент тромбин катализирует специфическое расщепление тропонина T на два фрагмента. Примечательно, что в условиях АГ происходит активация данного фермента [69], и соответственно усиливаются процессы протеолитического расщепления тро-

попинов на небольшие фрагменты и усиливается СКФ, которая способствует элиминации сформировавшихся небольших фрагментов через клубочковый фильтр в мочу.

Идентификация всех ферментов и факторов, влияющих на протеолитическое расщепление молекул тропонинов, имеет большое значение для понимания данного процесса и улучшения лабораторной диагностики, включая использование мочи в качестве биоматериала для неинвазивной диагностики.

Описанные выше механизмы повышения уровней cTnT и cTnI в биологических жидкостях человека при АГ суммированы на рис. 2.

Заключение

Таким образом, в основе повышения уровня сердечных тропонинов при АГ лежат следующие механизмы: активация протеолитического расщепления молекул тропонинов внутри кардиомиоцита и повышение проницаемости мембран клеток миокарда, усиление апоптотических процессов, а также влияние АГ на фильтрацию фрагментов молекул тропонинов через клубочковый фильтр в мочу. Это в перспективе можно использовать в качестве неинвазивного способа для выявления повреждения кардиомиоцитов при АГ и оценки прогноза пациентов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике. *Клиническая практика*. 2019;10(4):81–93. [Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-coronagenic causes of increased car-

diac troponins in clinical practice. *Klinicheskaya praktika*. 2019;10(4):81–93. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract16309.

2. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2590. [Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590.

3. Gomes AV, Potter JD, Szczesna-Cordary D. The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB Life*. 2002;54(6):323–333. DOI: 10.1080/15216540216037.

4. Clippinger SR, Cloonan PE, Wang W, Greenberg L, Stump WT, Angsutararux P, Nerbonne JM, Greenberg MJ. Mechanical dysfunction of the sarcomere induced by a pathogenic mutation in troponin T drives cellular adaptation. *J Gen Physiol*. 2021;153(5):e202012787. DOI: 10.1085/jgp.202012787.

5. Na I, Kong MJ, Straight S, Pinto JR, Uversky VN. Troponins, intrinsic disorder, and cardiomyopathy. *Biol Chem*. 2016;397(8):731–751. DOI: 10.1515/hsz-2015-0303.

6. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):8–17. [Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponins, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;7(3):8–17. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2309-1908-2019-13001.

7. Chaulin AM. Elevation mechanisms and diagnostic consideration of cardiac troponins under conditions not associated with myocardial infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021;11(9):914. DOI: 10.3390/life11090914.

8. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркёров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66–75. [Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardo.2019.11.n414.

9. Чаулин А.М., Карелин Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):103–115. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorieva EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):103–115. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.

10. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113(6):1333–1344. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90645-4.

11. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. Development and *in vitro* characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*. 1992;38(3):386–393. PMID: 1547556.

12. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(5):423–449. DOI: 10.1177/000456320103800501.

13. Hossein-Nia M, Nisbet J, Merton GK, Holt DW. Spurious rises of cardiac troponin T. *Lancet*. 1995;346(8989):1558. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92087-0.

14. Löfberg M, Tähtelä R, Härkönen M, Somer H. Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis. *Clin Chem*. 1996;42(7):1120–1121.

15. Benoist JF, Cosson C, Mimos O, Edouard A. Serum cardiac troponin I, creatine kinase (CK), and CK-MB in early posttraumatic rhabdomyolysis. *Clin Chem*. 1997;43(2):416–417. DOI: 9023157.

16. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129–2135. DOI: 10.1093/clinchem/45.12.2129.

17. Messner B, Baum H, Fischer P, Quasthoff S, Neumeier D. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(4):544–549. DOI: 10.1309/8KCL-UQRF-6EEL-36XK.

18. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, Mair J, Szolar D, Berghold A, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1540–1549. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.

19. Chaulin A. Cardiac troponins: Contemporary biological data and new methods of determination. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:299–316. DOI: 10.2147/VHRM.S300002.

20. Mueller-Hennessen M, Giannitsis E. Do we need to consider age and gender for accurate diagnosis of myocardial infarction? *Diagnosis (Berl)*. 2016;3(4):175–181. DOI: 10.1515/dx-2016-0023.

21. Yang S, Huai W, Qiao R, Cui L, Liu G, Wu J, Li A, Zhang J. Age and gender tailored cutoff value of hs-cTnT contributes to rapidly diagnose acute myocardial infarction in chest pain patients. *Clin Lab*. 2016;62(8):1451–1459. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.151201.

22. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2639. [Chaulin AM, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: circadian rhythms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1): 2639. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2639.

23. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4140. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides, not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4140. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.

24. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2539.

25. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л., Григорьева Ю.В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(6):198. [Chaulin AM, Svechikov NA, Volkova SL, Grigoreva YuV. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients without myocardial infarction. *Modern problems of science and education*. 2020;(6):198. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30302.

26. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Факторы окружающей среды и сердечно-сосудистые заболевания. *Гигиена и санитария*. 2021;100(3):223–228. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Environmental factors and cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*. 2021;100(3):223–228. (In Russ.)] DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-223-228.
27. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4061. [Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4061. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4061.
28. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, Savuk A, Bakos M, Perkovic S. Urine high sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13:62–64. DOI: 10.22514/SV133.062017.13.
29. Chen JY, Lee SY, Li YH, Lin CY, Shieh MD, Ciou DS. Urine high-sensitivity troponin I predict incident cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2020;9(12):3917. DOI: 10.3390/jcm9123917.
30. Potkonjak AM, Sabolović Rudman S, Nikolac Gabaj N, Kuna K, Košec V, Stanec Z, Zovak M, Tučkar N, Djaković I, Prkačin I, Svaguša T, Bakoš M. Urinary troponin concentration as a marker of cardiac damage in pregnancies complicated with preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2020;144:110252. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110252.
31. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Бикбаева Г.Р., Тухбатова А.А., Григорьева Е.В., Дупляков Д.В. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3814. [Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, Tuxhatova AA, Grigorieva EV, Duplyakov DV. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3814.
32. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases*. 2013;19(2):180–184. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x.
33. Piccioni A, Brigida M, Loria V, Zanza C, Longhitano Y, Zaccaria R, Racco S, Gasbarrini A, Ojetti V, Franceschi F, Candelli M. Role of troponin in COVID-19 pandemic: a review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(19):10293–10300. DOI: 10.26355/eurrev_202010_23254.
34. Kruska M, El-Battrawy I, Behnes M, Borggrefe M, Akin I. Biomarkers in cardiomyopathies and prediction of sudden cardiac death. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(6):472–481. DOI: 10.2174/1389201018666170623125842.
35. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in atrial fibrillation: Pathophysiological aspects and potential biomarkers. *International Journal of Biomedicine*. 2020;10(3):198–205. DOI: 10.21103/Article10(3)_RA3.
36. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1181–1189. DOI: 10.1007/s00134-013-2902-3.
37. Aakre KM, Omland T. Physical activity, exercise and cardiac troponins: Clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):108–115. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.02.005.
38. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, Sun J, Wang Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:298–310. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.040.
39. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(3):69–80. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):69–80. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80.
40. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9:e0305. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305.
41. Afonso L, Bandaru H, Rathod A, Badheka A, Ali Kizilbash M, Zmily H, Jacobsen G, Chattahi J, Mohammad T, Koneru J, Flack J, Weaver WD. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(8):551–556. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00476.x.
42. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, Gennimata V, Chantziara V, Barbetseas I, Makris TK. Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):5. DOI: 10.1007/s11906-014-0515-z.
43. Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, Pillai DP. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens*. 2012;30(12):2410–2415. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283599b4f.
44. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res*. 2010;85(3):413–423. DOI: 10.1093/cvr/cvp268.
45. Hughes BG, Schulz R. Targeting MMP-2 to treat ischemic heart injury. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(4):424. DOI: 10.1007/s00395-014-0424-y.
46. Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, Dyck JR, Sawicki G, Schulz R. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation*. 2002;106(12):1543–1549. DOI: 10.1161/01.cir.0000028818.33488.7b.
47. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JMJr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035–2037. DOI: 10.1161/01.cir.103.16.2035.
48. Maekawa A, Lee JK, Nagaya T, Kamiya K, Yasui K, Horiba M, Miwa K, Uzzaman M, Maki M, Ueda Y, Kodama I. Overexpression of calpastatin by gene transfer prevents troponin I degradation and ameliorates contractile dysfunction in rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(10):1277–1284. DOI: 10.1016/s0022-2828(03)00238-4.
49. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Stepstone A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694–1701. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.070.
50. Martínez-Navarro I, Sánchez-Gómez J, Sanmiguel D, Collado E, Hernando B, Panizo N, Hernando C. Immediate and 24-h post-marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(8):1723–1731. DOI: 10.1007/s00421-020-04403-8.
51. Chaulin AM. Updated information about methods of identification and diagnostic opportunities of cardiac troponins. *Rivista Italiana della Medicina di Labora-*

torio. 2021;17(3):154–164. DOI: 10.23736/S1825-859X.21.00116-X.

52. Postnov YV, Orlov SN. Ion transport across plasma membrane in primary hypertension. *Physiol Rev.* 1985;65(4):904–945. DOI: 10.1152/physrev.1985.65.4.904.

53. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии. *Кардиология.* 2005;45(10):4–11. [Postnov YV. Insufficient atp generation due to mitochondria calcium overload as a source of blood pressure elevation in primary hypertension. *Kardiologiya.* 2005;45(10):4–11. (In Russ.)]

54. Орлов С.Н. Мембранная теория патогенеза артериальной гипертензии: что мы знаем об этом полвека спустя? *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(2):234–247. [Orlov SN. Membrane theory of the pathogenesis of arterial hypertension: What do we know about this, half a century later? *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(2):234–247. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-234-247.

55. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch.* 2008;455(6):979–986. DOI: 10.1007/s00424-007-0354-8.

56. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH, Hintze TH, Olivetti G, Anversa P. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2247–2259. DOI: 10.1172/JCI118280.

57. Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):713–719. DOI: 10.1016/S0008-6363(99)00370-3.

58. Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol.* 2001;189(3):257–265. DOI: 10.1002/jcp.10024.

59. Dalal S, Connelly B, Singh M, Singh K. NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in β -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196626. DOI: 10.1371/journal.pone.0196626.

60. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JMJr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(25):2906–2916. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.029.

61. Ослопов В.Н., Хасанов Н.Р., Чугунова Д.Н., Биллах Х.М. Мембранные нарушения в патогенезе основных факторов риска сердечно-сосудистой смерти — артериальной гипертензии и дислипидемии. *Вестник современной клинической медицины.* 2013;6(5):34–38. [Osloпов VN, Khasanov NR, Ghugunova DN, Bil-lakh KhM. Membrane disorder in pathogenesis of the ma-

jor risks of the cardiovascular death-hypertention and dyslipidemia. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2013;6(5):34–38. (In Russ.)]

62. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю., Дорошук А.Д., Постнов А.Ю. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. *Кардиология.* 2008;48(8):49–59. [Postnov YuV, Orlov SN, Budnikov Elu, Doroshchuk AD, Postnov AYU. Mitochondrial energy conversion disturbance with decrease in ATP production as a source of systemic arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2008;48(8):49–59. (In Russ.)]

63. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB, Michos ED. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):502–512. DOI: 10.7326/M14-0746.

64. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP, Makos G, Rosas SE, Soliman EZ, Townsend RR, Yang W, Go AS, Keane M, Defilippi C, Mishra R, Wolf M, Shlipak MG; CRIC Study Investigators. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol.* 2013;14:229. DOI: 10.1186/1471-2369-14-229.

65. Chaulin AM. Elevation mechanisms and diagnostic consideration of cardiac troponins under conditions not associated with myocardial infarction. Part 2. *Life (Basel).* 2021;11:1175. DOI: 10.3390/life11111175.

66. Ziebig R, Lun A, Hoehner B, Priem F, Altermann C, Asmus G, Kern H, Krause R, Lorenz B, Möbes R, Sinha P. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem.* 2003;49(7):1191–1193. DOI: 10.1373/49.7.1191.

67. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Serebryakova MV, Koshkina EV, Bereznikova AV, Katrukha AG. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem.* 2017;63(6):1094–1100. DOI: 10.1373/clinchem.2016.266635.

68. Chaulin AM. Phosphorylation and fragmentation of the cardiac troponin T: Mechanisms, role in pathophysiology and laboratory diagnosis. *International Journal of Biomedicine.* 2021;11(3):250–259. DOI: 10.21103/Article11(3)_RA2.

69. Chaulin AM. Cardiac troponins metabolism: From biochemical mechanisms to clinical practice (literature review). *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10928. DOI: 10.3390/ijms222010928.

70. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolzt M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens.* 2013;27(6):368–373. DOI: 10.1038/jhh.2012.53.

Сведения об авторе

Чаулин Алексей Михайлович, асп., асс., каф. гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет; врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; aleksey.michailovich22976@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Author details

Aleksey M. Chaulin, M.D., PhD Stud., Assistant, Depart. of Histology and Embryology, SamSMU; doctor, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary; alekseymichailovich22976@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Металло-лигандные формы железа и цинка в организме

С.В. Нотова, Т.В. Казакова, О.В. Маршинская, О.В. Шошина*

Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий

Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Реферат

Металлы оказывают широкий спектр действий на биологические процессы, играя важную роль в поддержании функционирования организма. Однако многие металлы, включая эссенциальные элементы, могут оказывать токсическое воздействие на организм, приводя к патологическим процессам. Биологическая роль элемента зависит от ряда физико-химических фактов, таких как степень его окисления, образование металл-лигандных органических и неорганических комплексов. Примером может служить железо, большая часть которого связывается с трансферрином и ферритином, тем самым обеспечивая безопасную транспортировку фентон-активного трёхвалентного иона металла в кровотоке, в то время как свободные ионы Fe^{3+} способствуют образованию активных форм кислорода и дальнейшему повреждению структур клеток. Таким образом, химическая форма элемента определяет токсикокинетику и токсикодинамику металлов. Знания валового содержания элементов в биологических жидкостях недостаточно для понимания сложного механизма биологических и аномальных реакций, необходимо изучать взаимодействие металлических элементов с различными лигандами, в качестве которых могут выступать высоко- и низкомолекулярные соединения (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, цитраты, аминокислоты). В связи с этим всё большее значение приобретает использование современных аналитических методов для получения качественных и количественных данных об элементах, ионных формах, видообразовании и функциях в биологических системах. Совокупность данных методов получила название «speciation analysis» (анализ видообразования), который служит хорошо зарекомендовавшим себя способом изучения биологической роли и метаболизма микроэлементов. В данной статье рассмотрены основные металл-лигандные формы железа (трансферрин, альбумин, ферритин и цитрат) и цинка (альбумин, α_2 -макроглобулин, иммуноглобулин G, транскупреин, металлохioneины, ZIP- и ZnT-транспортёры). Данная информация может быть полезна как в фундаментальных, так и в прикладных работах в области биологии и медицины.

Ключевые слова: металломика, элементный анализ, анализ химических форм элементов, железо, цинк.

Для цитирования: Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В., Шошина О.В. Металло-лигандные формы железа и цинка в организме. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):259–268. DOI: 10.17816/KMJ2022-259.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-259

Metal-ligand forms of iron and zinc in the human body

S.V. Notova, T.V. Kazakova, O.V. Marshinskaya, O.V. Shoshina*

Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

Abstract

Metals have a wide range of effects on biological processes, playing an important role in maintaining the functioning of the human body. However, many metals, including essential elements, can have a toxic effect on the body, leading to pathological processes. The biological role of an element depends on a number of physicochemical facts, such as the oxidation degree and the formation of metal-ligand organic and inorganic complexes. For example, most of the iron binds to transferrin and ferritin ensuring the safe transportation of the fenton-active trivalent metal ions in the bloodstream. Free Fe^{3+} ions lead to the formation of reactive oxygen species and further damage of cell structures.

*Для переписки: efftreaty@yandex.ru

Поступила 02.08.2021; принята в печать 30.11.2021;

опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: efftreaty@yandex.ru

Submitted 02.08.2021; accepted 30.11.2021;

published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Thus, the chemical form of the element determines the toxicokinetics and toxicodynamics of metals. Knowledge in total exposure of elements in biological fluids is not enough to understand the complex mechanism of biological and abnormal reactions. It is necessary to study the interaction of metal elements with various ligands such as high- and low-molecular compounds (proteins, polysaccharides, nucleic acids, citrates, amino acids). In this regard, the application of modern analytical methods is becoming increasingly important to obtain qualitative and quantitative data on elements, ionic forms, speciation and functions in biological systems. The combination of these methods is called “speciation analysis”, which is a well-established way to study the biological role and metabolism of trace elements. This article reviews the main metal-ligand forms of iron (transferrin, albumin, ferritin and citrate) and zinc (albumin, α_2 -macroglobulin, IgG, transcuprein, metallothioneins, ZIP and ZnT transporters). This information can be useful both in fundamental and applied researches in the biology and medicine.

Keywords: metallomics, elemental analysis, speciation analysis, iron, zinc.

For citation: Notova SV, Kazakova TV, Marshinskaya OV, Shoshina OV. Metal-ligand forms of iron and zinc in the human body. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):259–268. DOI: 10.17816/KMJ2022-259.

Введение

Информация о химическом видообразовании элементов имеет огромное значение для понимания вопросов в сфере питания, биохимии, медицины и фармакологии [1–3]. Развитие современных инструментальных аналитических методов позволяет проводить надёжный химический видовой анализ, благодаря которому возможно определение элементарной формы и взаимосвязей с биологическими лигандами [4].

Speciation analysis (анализ видообразования) — разновидность химического анализа, суть которого состоит в определении качественного и количественного содержания различных форм химического элемента, присутствующих в испытуемом образце [5]. Металло-лигандный анализ имеет большое преимущество, поскольку за последние десятилетия были получены доказательства того, что определения валовой концентрации элемента в биологическом образце недостаточно для оценки его эссенциальности или токсичности [6, 7].

Данный анализ включает комплекс высокочувствительных физико-химических аналитических методов, к которым относятся хроматография, спектроскопические, ионизационные и дифракционные методы [8, 9]. В настоящее время основное внимание уделяют так называемым гибридным аналитическим методам, обеспечивающим высокую селективность [5]. В таких методах, как правило, предварительное разделение компонентов сочетается с последующим их детектированием. В связи с этим наиболее частым бывает использование высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующей масс-спектрометрией с индуктивно связанной плазмой. Сочетание данных методов служит универсальным подходом разделения форм химических элементов с эффективным способом определения ульт-

траследовых количеств широкого круга химических элементов [5, 10].

Исследования показали, что различные соединения одного и того же элемента могут оказывать разные эффекты, так как биологические функции металлов зависят от ряда характеристик [11]. Так, валентное состояние, изотопная форма, присоединённые лиганды оказывают воздействие на функциональную роль металлов. К примеру, Cr (III) является эссенциальным, в то время как Cr (VI) — высокотоксичным, способствующим развитию рака [12–14]. Неорганические формы Se, например селенит и селенат, считают нейротоксичными [15], а селенопротеины Р и глутатионпероксидаза, напротив, нейропротективными [16, 17]. Абсорбционная способность железа Fe (II) ниже по сравнению с Fe (III), но только Fe (II) эффективно при коррекции дефицита Fe в организме, что важно при создании пищевых добавок [18].

Достижения в области аналитической химии позволили доказать, что метаболические нарушения могут возникнуть не только в результате дефицита или избытка определённого элемента, но и из-за взаимодействия между различными ионами металлов и наличия металлосвязывающих (хелатирующих) агентов [19, 20]. В исследованиях, проведённых А.В. Скальным и соавт., было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона достоверно изменены металло-лигандные формы нескольких элементов в сыворотке крови. Было отмечено значительное снижение содержания комплекса Cu/церулоплазмин на фоне повышения содержания низкомолекулярных форм (аминокислот), связанных с медью. Уровень Mn-альбуминовых комплексов у обследуемых был более чем в 4 раза выше по сравнению с контролем [21].

Немецкие учёные провели анализ видообразования селена при болезни Паркинсона,

боковом амиотрофическом склерозе и болезни Альцгеймера¹ в спинномозговой жидкости [22, 23]. Исследователями было показано, что уровень нейротоксичных форм селена не изменялся у пациентов с болезнью Паркинсона в отличие от других нейродегенеративных расстройств, таких как боковой амиотрофический склероз и болезнь Альцгеймера. Была отмечена существенная разница в соотношении альбумин-связанного вида селена и селенометионина (Se-HSA/Se-Met) между пациентами с болезнью Паркинсона и боковым амиотрофическим склерозом [15]. Подобные исследования в дальнейшем, возможно, помогут установить новые диагностические биомаркёры с перспективой их использования в клинической практике.

Следует отметить, что химическая природа лигандов цинка и железа до конца неизвестна, а также недостаточно данных об изменении уровней металло-лигандных форм данных элементов при различных заболеваниях. В связи с этим в обзоре представлена совокупная информация о возможных металло-лигандных формах данных металлов и выполняемых ими функциях.

Металломика железа

Железо (Fe) — жизненно необходимый микроэлемент, который служит кофактором для гемопroteинов и негемосодержащих белков, в том числе многих ферментов [24]. Гемопroteины участвуют в многочисленных биологических реакциях, таких как связывание и транспорт кислорода (гемоглобин), метаболизм кислорода (каталазы, пероксидазы), клеточное дыхание и транспорт электронов (цитохромы). Белки, содержащие негемовое железо, важны для клеточных процессов, таких как синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), пролиферация и дифференцировка клеток [25].

Нарушение гомеостаза железа связано с различными заболеваниями. К примеру, дефицит железа, возникающий в результате ухудшения усвоения или распределения металла, вызывает анемию. Избыток железа приводит к его отложению в тканях и становится патофизиологической основой многих заболеваний, включая рак и ряд нейродегенеративных состояний [26, 27]. При высоком уровне железа образуется свободное железо (II), что может вызвать окислительный стресс и гибель клеток в результате перекисного окисления липидов, известного как ферроптоз [28].

Окислительный стресс тесно связан с балансом окислительно-восстановительной пары Fe (II)/Fe (III). В то время как Fe (III) окислительно неактивно, Fe (II) способствует образованию активных форм кислорода, катализируя разложение H_2O_2 с последующим образованием гидроксильных радикалов и перекисным окислением мембранных липидов [29]. В связи с этим учёные отмечают, что количественные измерения железа, анализ металло-лигандных и ионных форм, а не валовое его определение, служат ключом к более глубокому пониманию патологических процессов [30, 31].

В организме человека содержится около 3–5 г железа [32]. Большая его часть находится в гемоглобине эритроидных клеток (>2 г) или миоглобине мышц (~300 мг) в виде гема. Макрофаги в селезёнке, печени и костном мозге содержат временную фракцию железа (~600 мг), в то время как избыток металла хранится в паренхиме печени в составе ферритина (~1000 мг). Все другие клеточные железосодержащие белки и ферменты связывают в общей сложности ~8 мг железа [33].

Наиболее распространённые виды железа — Fe (II) и Fe (III). Окислительно-восстановительный потенциал железа может изменяться в зависимости от присоединённых лигандов, например феррил (Fe^{4+}) может временно генерироваться в качестве промежуточного продукта при окислительных превращениях, опосредованных металлами [25].

Одни из металло-лигандных форм железа — трансферрин, альбумин, ферритин и цитрат.

1. Трансферрин. В организме человека метаболизм железа представляет собой жёстко регулируемый процесс: железо поступает в кровоток из кишечника в виде двухвалентного катиона Fe (II), который легко окисляется до состояния Fe (III) и связывается трансферрином (80 кДа) [34]. Плазменный трансферрин — важнейший физиологический источник железа, синтезируемый в печени. Вместе с ферритином он связывает практически всё циркулирующее в плазме железо. В физиологических условиях это хелатирование поддерживает низкий уровень свободного железа в кровотоке, чтобы предотвратить образование активных форм кислорода, и способствует транспорту железа в клетки [35].

Железосвязанный трансферрин распределяет железо по другим клеткам организма путём связывания рецепторов на клеточных поверхностях с последующим импортом в клетку посредством эндоцитоза. Попадая в цитоплазму, железо доставляется в различные внутриклеточные

¹Примечание редакции. Альцхаймер (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось написание Альцгеймер.

точные участки, включая митохондрии для биосинтеза гема, и к ферритину — внутриклеточному депо железа [36]. Метаболически неактивное железо хранится в ферритине и находится в равновесии с обменным железом, связанным с молекулами-носителями [37].

2. *Ферритин*. Ферритин представляет собой комплекс массой 450 кДа, который связывает частицы оксигидроксида железа (до 4500 атомов железа). Большинство ферритинов находится внутри клеток и служит для хранения железа. Физиологическая роль внеклеточных ферритинов, переносимых кровью, менее чётко определена [38].

3. *Альбумин*. Человеческий сывороточный альбумин, известный как низкоаффинный железосвязывающий белок, был предложен в качестве лиганда для пула не связанного с трансферрином железа, обычно присутствующего у пациентов с его избытком [39]. Альбумин несёт чистый отрицательный заряд с большим количеством карбоновых кислот на поверхности молекулы, благодаря чему могут образовываться потенциальные сайты связывания железа [40, 41].

4. *Цитрат*. Более ранние исследования химического видообразования элементов в плазме крови человека предполагали наличие в ней только трёхвалентной формы железа и указывали, что среди встречающихся низкомолекулярных лигандов железо представлено исключительно в виде гидроксидатного комплекса [42]. Однако в настоящее время установлено, что плазма крови и сыворотки содержит два-шесть видов низкомолекулярных комплексов железа. Цитрат, ацетат, пируват и фосфаты — потенциальные низкомолекулярные лиганды металла. Учитывая сродство каждого лиганда, учёные предположили, что цитрат является наиболее доминантным лигандом для не связанного с трансферрином железа [43].

Таким образом, оценка содержания комплексов железа с высоко- и низкомолекулярными лигандами *in vivo* важна для лучшего понимания метаболизма данного микроэлемента, а также различных видов патологии, связанной с нарушением обмена железа.

Металломика цинка

Цинк (Zn) — второй наиболее распространённый и незаменимый микроэлемент в живом организме. Исследователи выявили более 3000 цинковых белков, которые необходимы для ферментативных и структурных функций, транспорта и хранения, репарации, репликации и трансляции ДНК [44, 45]. Шесть классов фер-

ментов (оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы) используют в качестве кофактора цинк [46, 47]. В ходе ферментативных процессов цинк играет каталитическую роль, коактивную роль (усиление или уменьшение каталитических функций) либо структурную (это необходимо для стабильности четвертичной структуры ферментов) [48, 49]. Учёные предполагают, что более 10% генома человека кодирует цинковые белки [50].

Нарушение гомеостаза цинка может стать причиной многих хронических заболеваний, таких как неврологические расстройства, аутоиммунные и возрастные дегенеративные заболевания, сахарный диабет, атеросклероз, а также ряда злокачественных новообразований. Оно способно усиливать окислительный стресс и приводить к образованию воспалительных цитокинов [51–56].

В настоящее время дефицит цинка очень распространён, особенно в развивающихся странах. Согласно отчёту Всемирной организации здравоохранения, во всём мире около 2 млрд человек страдают от дефицита цинка, и дефицит представляет собой пятую по значимости причину смертности и заболеваемости. В промышленно развитых странах страдает от дефицита цинка в основном пожилое население [57].

Благодаря наличию механизмов регуляции концентрации цинка в организме в местах всасывания цинка с пищей (тонкая кишка) и эндогенной экскреции (кишечный тракт и почки) его токсическое действие встречается редко. Однако нагрузка цинком может препятствовать усвоению меди и вызывать её дефицит [58].

Цинк присутствует во всех тканях организма, однако самые высокие концентрации отмечают в скелетных мышцах (60%), костях (30%), печени и коже (5%), оставшиеся 2–3% — в других тканях и органах (таких, как мозг, почки, поджелудочная железа) [59]. После поглощения цинка клетками он распределяется в цитоплазме (50%), ядре (до 40%) и клеточной мембране (10%) [60].

В отличие от железа и меди, цинк служит окислительно-восстановительно нейтральным элементом и имеет только одно валентное состояние — Zn (II) [61]. Это связано с тем, что его заполненная d-орбиталь исключает участие в окислительно-восстановительных реакциях [62]. Благодаря этому цинк играет ключевую роль в качестве структурного, каталитического и сигнального компонента.

Сообщают, что 75–90% общего цинка плазмы крови связывается с сывороточным альбумином, и эта фракция составляет основную

часть обменного пула цинка плазмы [63]. Около 10% цинка плазмы плотно связывается с α_2 -макроглобулином. Менее 1% общего цинка плазмы образует низкомолекулярные комплексы с аминокислотами (гистидином и цистеином) [64, 65]. На долю сывороточного цинка приходится около 0,1%, из этого 80% свободно связывается с альбумином, 20% — с α_2 -макроглобулином [66].

Эффективными механизмами поддержания гомеостаза цинка служат его абсорбция и экскреция в желудочно-кишечном тракте [67]. Согласно исследованиям, поглощение цинка с наибольшей скоростью идёт в тощей кишке. Избыток эндогенного цинка выводится из организма с калом [68, 69].

Таким образом, во время дефицита цинка или ограниченного его потребления с пищей падает его экскреция, одновременно увеличивается кишечная абсорбция. И напротив, при избытке цинка экскреция увеличивается, в то время как на абсорбцию это не влияет. В результате уровни цинка в тканях и плазме крови сохраняются стабильными [70].

Внутриклеточный гомеостаз цинка строго регулируется. В связи с тем, что Zn не может свободно пересекать клеточные мембраны, существует ряд переносчиков. Белки являются основными лигандами для ионов цинка (II). Существует большое количество цинк-связывающих белков, таких как альбумин, α_2 -макроглобулин, гаптоглобулин, иммуноглобулины (Ig) классов G, M и A, фракция компонента C4, преальбумин, С-реактивный белок [71]. Цинк-связывающие белки могут выступать в качестве соединений для хранения цинка с целью поддержания иммунорегуляторного и окислительного баланса. Координационная среда цинка в белках ограничена донорами кислорода, азота и серы из боковых цепей аминокислот (гистидина, глутамата, аспартата и цистеина) [61].

Согласно анализу литературных данных, встречаются следующие комплексы цинка.

1. *Альбумин*. Сывороточный альбумин — одноцепочечный белок массой ~66 кДа, который служит основным белковым компонентом плазмы крови, отвечающий за циркуляторный транспорт целого ряда молекул (жирные кислоты, гормоны, ионы металлов и лекарственные препараты) [63]. Альбумин имеет несколько мест связывания металлов, которые специфичны для различных ионов. Авторы отмечают, что содержание жирных кислот влияет на связывание металлов. Цинк-связывающая способность может быть снижена, когда жирные

кислоты связаны с альбумином [72]. Исследования, проведённые на изолированном перфузированном кишечнике крыс, показали, что альбумин отвечает за транспорт Zn^{2+} в печень [73]. Было показано, что альбумин способствует внедрению ионов цинка Zn^{2+} в эндотелиальные клетки и эритроциты [74].

2. *α_2 -Макроглобулин* — белок, который обладает очень высоким сродством к цинку. Ионы цинка необходимы для активации белка и связывания α_2 -макроглобулина с цитокинами [75]. Исследования плазмы крови человека показывают, что две идентичные α_2 -макроглобулиновые субъединицы массой около 182 кДа дисульфидно связываются с образованием тетрамерной структуры [76].

3. *Связывание IgG*. Согласно данным Y. Yamanaka и соавт., IgG способен специфически связывать ионы цинка через домен Fc [68]. Полученные данные показывают, что молекула γ -глобулина содержит несколько сайтов связывания цинка [77, 78]. Таким образом, при взаимодействии с ионами цинка, распределёнными в периглобулярном пространстве, образуются металлокомплексы, приобретающие новые эффекторные функции по сравнению с теми, которые проявляют γ -глобулины в нативной области [79].

4. *Транскупреин* служит высокоаффинным носителем меди в плазме крови (масса 250 кДа), участвующим в начальном распределении меди, поступающей в кровь из пищеварительного тракта. Однако учёные Калифорнийского университета указывают, что цинк способен связываться с данным белком [80].

Существуют и другие связывающие цинк белки, которые контролируют его гомеостаз.

5. *ZIP-транспортёры*. Выделяют белки семейства ZIP-транспортёров, которые переносят цинк в цитозоль из внеклеточного пространства и внутриклеточных компартментов [81]. Согласно исследованиям, существует 14 видов ZIP-транспортёров, закодированных в геноме человека. Их гены обозначают *SLC39A1–SLC39A14*, и они кодируют белки ZIP1–ZIP14 соответственно. Данные переносчики экспрессируются в разных тканях и клетках (например, мозге, печени, поджелудочной железе, почках), а их белки локализуются в различных субклеточных компартментах (например, плазматической мембране, лизосомах, митохондриях) [82].

6. *ZnT-транспортёры*. Другая группа представлена цинковыми транспортёрами ZnT, которые переносят цинк из цитозоля во внеклеточное пространство и внутриклеточные органеллы [83]. Учёными было идентифициро-

вано девять транспортёров цинка ZnT, которые обозначают ZnT1–ZnT8 и ZnT10, кодируемых генами *SLC30A1–SLC30A8* и *SLC30A10* соответственно [84, 85]. Оба семейства переносчиков реагируют на дефицит и избыток цинка, отвечая специфическими изменениями в их локализации в клетках и стабильности белков. Нарушение регуляции и мутации в генах транспортёров могут стать причиной функциональных нарушений [86].

Таким образом, ZIP-транспортёры повышают уровень цитоплазматического цинка, а ZnT-транспортёры его снижают [60, 87].

7. Металлотионеины. Помимо перечисленных переносчиков, существуют металлотионеины — низкомолекулярные металлосвязывающие белки (6–7 кДа) с высоким содержанием цистеина, которые способны связывать клеточный цинк через тиоловые кластеры (до 7 атомов цинка) [88, 89]. Известно четыре класса металлотионеинов. MT-1 и MT-2 распространены повсеместно в организме, поддерживают клеточный гомеостаз цинка, меди и хелатируют тяжёлые металлы (кадмий, ртуть) с целью снижения цитотоксичности и их внутриклеточных концентраций. MT-3 и MT-4 локализуются преимущественно в мозге и стратифицированных эпителиальных тканях [90]. Самые высокие концентрации металлотионеина обнаружены в печени, почках, кишечнике и поджелудочной железе [91].

8. Белки семейства S100 способны связывать ионы цинка. Связывание переходных металлов белками S100 впервые было охарактеризовано более 30 лет назад [92]. Функции данных белков носят преимущественно регуляторный характер, они участвуют в целом ряде процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и воспаление [93]. Большинство белков S100 имеет общую гомодимерную структуру, в которой мономеры приблизительно по 10 кДа собираются вместе, образуя компактную α -спираль [94].

Согласно анализу литературы, связывающими Zn белками являются S100A1, S100A2, S100A3, S100A4, S100A5, S100A6, S100A7, S100A8/9, S100A12, S100A15 и S100A16 и S100B [95]. Цинк-связывающий сайт в белках S100B, S100A6, S100A7, S100A8/A9, S100A12 и S100A15 состоит из трёх остатков гистидина и одного остатка аспартата либо четырёх остатков гистидина; а S100A2, S100A3 и S100A4 имеют цистеин-содержащие цинк-связывающие сайты [94]. Роль такого связывания до конца не изучена, однако предполагают, что двухвалентные катионы, не только кальций, но и цинк, медь и марганец, влияют на олигомеризацию бел-

ков S100, следовательно, и на их функциональную способность [96, 97].

9. Комплексы цинка с анионами. Сероводород, фосфат водорода и сульфат — сильнейшие неорганические анионы цинка. Гораздо более эффективно связывают цинк дифосфат ($P_2O_7^{4-}$), трифосфат ($P_3O_{10}^{5-}$), тетрафосфат ($P_4O_{13}^{6-}$) и инозитолфосфат. Ацетат (CH_3COO^-), гидрокарбонат (HCO_3^-) и хлорид (Cl^-) — лиганды с промежуточной силой координации Zn^{2+} . К примеру, гидрокарбонат является лигандом цинкового фермента карбоангидразы, а хлорид был идентифицирован как лиганд цинка в кристаллических структурах некоторых цинковых белков [98]. Органические кислоты (пируват, сукцинат, глутарат, лактат, фолат, оксалоацетат, цитрат) также могут служить потенциальными лигандами цинка [61]. В клетке все эти анионы также буферизуются, существует контролируемое равновесие между свободными и связанными формами.

10. Другие комплексообразующие соединения. Глутатион (GSH), аденозинтрифосфат (АТФ), цитрат и аминокислоты — низкомолекулярные лиганды цинка [99].

Глутатион служит для детоксикации ксенобиотиков и тяжёлых металлов, восстановления белковых тиолов, поддержания клеточных мембран и дезактивации свободных радикалов. Его окисленный димер (GSSG) контролирует содержание металлов в металлотионеине [100]. Было отмечено, что цинк образует комплексы с глутатионом $Zn(GSH)$ и $Zn(GSH)_2$ [101]. Также в исследованиях учёных обнаружено образование тройного комплекса $Zn(II)$ -GSH-His [100].

Показано, что АТФ служит лигандом цинка. Так, некоторые киназы предпочитают комплекс $ZnATP$ комплексу $MgATP$ [99], например в кристаллических структурах флавокиназы и пиридоксалькиназы был обнаружен связанный комплекс $ZnATP$ [102].

Установлено, что $Zn(His)^+$ является предпочтительным субстратом для мембранного транспорта. Гистидин образует комплексы 1:1 и 2:1 с цинком, где комплекс 2:1 $Zn(His)_2$ не имеет общего заряда [103]. Ион $Zn(II)$, имеющий решающее значение для стабильности и структуры цинкового пальца, тетраэдрически связан тиольными группами цистеина [101].

Другим регуляторным механизмом внутриклеточной концентрации цинка служит накопление в везикулах в виде хелатируемого и лабильного Zn. К примеру, около 20% цинка находится в синаптических пузырьках глутаматергических нейронов в гиппокампе и коре головного мозга [104, 105]. Помимо цинк-содер-

жащих гранул и везикул, обнаруженных при нормальных физиологических условиях, цинк также накапливается в субклеточных компартментах при определённых патологических состояниях. В условиях высокого содержания цинка появляются цитозольные везикулы, которые называют цинкосомами [106]. Однако в настоящее время эти образования плохо изучены, и нет данных о химическом видообразовании цинка в них.

Таким образом, изучение комплексообразования цинка имеет большое значение для биохимии, поскольку различные формы данного микроэлемента вовлечены в разнообразные биологические процессы.

Заключение

Развитие методов аналитической химии привело к пониманию того, что общая концентрация химических элементов не может предоставить полную информацию об их биодоступности и возможном токсическом воздействии на экологические системы и живые организмы. Только знание химической формы элемента может дать информацию о возможных химических и биохимических процессах и, таким образом, привести к большему пониманию токсичности или эссенциальности элемента. По этой причине определение химической формы элементов имеет большое прикладное значение.

Работа выполнена в соответствии с планом исследований Федерального исследовательского центра биологических систем и агротехнологий РАН №0526-2022-0011.

Участие авторов. С.В.Н. — редактирование; Т.В.К., О.В.М. и О.В.Ш. — написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dressler VL, Antes FG, Moreira CM, Pozebon D, Duarte FA. As, Hg, I, Sb, Se and Sn speciation in body fluids and biological tissues using hyphenated-ICP-MS techniques: A review. *Int J Mass Spectrom.* 2011;307(1–3):149–162. DOI: 10.1016/j.ijms.2011.01.026.
2. Ogra Y. Development of metallomics research on environmental toxicology. *Yakugaku Zasshi.* 2015;135(2):307–314. DOI: 10.1248/yakushi.14-00233.
3. Mounicou S, Szpunar J, Lobinski R. Metallomics: the concept and methodology. *Chem Soc Rev.* 2009;38(4):1119–1138. DOI: 10.1039/b713633c.
4. Trinta VO, Padilha PC, Petronilho S, Santelli RE, Braz BF, Freire AS, Saunders C, Rocha HFD, Sanz-Medel A, Fernández-Sánchez ML. Total metal content and chemical speciation analysis of iron, copper, zinc and iodine in human breast milk using high-performance liquid chromatography separation and inductively coupled plasma mass spectrometry detection. *Food Chem.* 2020;326:126978. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.126978.
5. Айсувакова О.П. Speciation-анализ соединений химических элементов в объектах окружающей среды: современное представление. *Микроэлементы в медицине.* 2018;19(2):12–26. [Ajsuvakova OP. Speciation analysis by chemical elements in environmental samples: a contemporary view. *Trace elements in medicine.* 2018;19(2):12–26. (In Russ)]. DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-2-12-26.
6. Szpunar J. Trace element speciation analysis of biomaterials by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2000;19(2–3):127–137. DOI: 10.1016/S0165-9936(99)00198-3.
7. Marcinkowska M, Barańkiewicz D. Multielemental speciation analysis by advanced hyphenated technique — HPLC/ICP-MS: A review. *Talanta.* 2016;161:177–204. DOI: 10.1016/j.talanta.2016.08.034.
8. Figueroa JA, Stiner CA, Radzyukevich TL, Heiny JA. Metal ion transport quantified by ICP-MS in intact cells. *Sci Rep.* 2016;6:20551. DOI: 10.1038/srep20551.
9. Zhang R, Li L, Sultanbawa Y, Xu ZP. X-ray fluorescence imaging of metals and metalloids in biological systems. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;8(3):169–188. PMID: 30042869.
10. Rekhi H, Rani S, Sharma N, Malik AK. A review on recent applications of high-performance liquid chromatography in metal determination and speciation analysis. *Crit Rev Anal Chem.* 2017;47(6):524–537. DOI: 10.1080/10408347.2017.1343659.
11. Скальный А.В., Вятчина Е.С. Перспективы применения анализа химических форм элементов («Speciation Analysis») в биологии и медицине. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2008;(3):26–32. [Skalny AV, Vyatchanina ES. Speciation analysis prospective in biology and medicine. *Kliniko-laboratornyy konsili-um.* 2008;(3):26–32. (In Russ.)]
12. Singh P, Chowdhuri DK. Environmental presence of hexavalent but not trivalent chromium causes neurotoxicity in exposed drosophila melanogaster. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3368–3387. DOI: 10.1007/s12035-016-9909-z.
13. DesMarais TL, Costa M. Mechanisms of chromium-induced toxicity. *Curr Opin Toxicol.* 2019;14:1–7. DOI: 10.1016/j.cotox.2019.05.003.
14. Piotrowska A, Pilch W, Tota L, Nowak G. Biological significance of chromium III for the human organism. *Med Pr.* 2018;69(2):211–223. DOI: 10.13075/mp.5893.00625.
15. Maass F, Michalke B, Willkommen D, Schulte C, Tönges L, Boerger M, Zerr I, Bähr M, Lingor P. Selenium speciation analysis in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;57:126412. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126412.
16. Takemoto AS, Berry MJ, Bellinger FP. Role of selenoprotein P in Alzheimer's disease. *Ethn Dis.* 2010;20(1 Suppl 1): S1-92-5. PMID: 20521393.
17. Mason RP, Casu M, Butler N, Breda C, Campesan S, Clapp J, Green EW, Dhulkhed D, Kyriacou CP, Giorgini F. Glutathione peroxidase activity is neuroprotective in models of Huntington's disease. *Nat Genet.* 2013;5(10):1249–1254. DOI: 10.1038/ng.2732.
18. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Selek S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe²⁺) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe³⁺) on increased oxidant status in chil-

dren with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):57–61. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318299c91a.

19. Costas-Rodríguez M, Delanghe J, Vanhaecke F. High-precision isotopic analysis of essential mineral elements in biomedicine: natural isotope ratio variations as potential diagnostic and/or prognostic markers. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016;76:182–193. DOI: 10.1016/j.trac.2015.10.008.

20. Michalke B, Willkommen D, Drobyshev E, Solovyev N. The importance of speciation analysis in neurodegeneration research. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2018;104:160–170. DOI: 10.1016/j.trac.2017.08.008.

21. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, Aschner M, Skalny AV, Michalke B, Skalnaya MG. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;59:126423. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126423.

22. Vinceti M, Solovyev N, Mandrioli J, Crespi CM, Bonvicini F, Arcolin E, Georgouloupoulou E, Michalke B. Cerebrospinal fluid of newly diagnosed amyotrophic lateral sclerosis patients exhibits abnormal levels of selenium species including elevated selenite. *Neurotoxicology*. 2013;38:25–32. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.05.016.

23. Mandrioli J, Michalke B, Solovyev N, Grill P, Vio-li F, Lunetta C, Conte A, Sansone VA, Sabatelli M, Vinceti M. Elevated levels of selenium species in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated gene mutations. *Neurodegener Dis*. 2017;17(4–5):171–180. DOI: 10.1159/000460253.

24. Nakashige TG, Nolan EM. Human calprotectin affects the redox speciation of iron. *Metallomics*. 2017;9(8):1086–1095. DOI: 10.1039/c7mt00044h.

25. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devired-dy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51(29):5705–5724. DOI: 10.1021/bi300752r.

26. Anderson GJ. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol*. 2007;82:1128–1131. DOI: 10.1002/ajh.21075.

27. Deugnier Y, Turlin B. The pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4755–4760. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4755.

28. Michalke B, Willkommen D, Venkataramani V. Setup of capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry (CE-ICP-MS) for quantification of iron redox species (Fe (II), Fe (III)). *J Vis Exp*. 2020;159. DOI: 10.3791/61055.

29. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;482(3):419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.

30. Solovyev N, Vinceti M, Grill P, Mandrioli J, Michalke B. Redox speciation of iron, manganese, and copper in cerebrospinal fluid by strong cation exchange chromatography — sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2017;973:25–33. DOI: 10.1016/j.aca.2017.03.040.

31. Strzelak K, Rybkowska N, Wiśniewska A, Koncki R. Photometric flow analysis system for biomedical investigations of iron/transferrin speciation in human serum. *Anal Chim Acta*. 2017;995:43–51. DOI: 10.1016/j.aca.2017.10.015.

32. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011;434:365–381. DOI: 10.1042/BJ20101825.

33. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142:24–38. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.028.

34. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*. 2000;5(2):299–309. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80425-6.

35. Soldin OP, Bierbower LH, Choi JJ, Choi JJ, Thompson-Hoffman S, Soldin SJ. Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children; new reference intervals using the Dade Dimension Clinical Chemistry System. *Clin Chim Acta*. 2004;34(1–2):211–217. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.01.002.

36. Martínez-Torres C, Renzi M, Layrisse M. Iron absorption by humans from hemosiderin and ferritin, further studies. *J Nutr*. 1976;106(1):128–135. DOI: 10.1093/jn/106.1.128.

37. Ren Y, Walczyk T. Quantification of ferritin bound iron in human serum using species-specific isotope dilution mass spectrometry. *Metallomics*. 2014;6(9):1709–1717. DOI: 10.1039/c4mt00127c.

38. Orino K, Watanabe K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin. *Vet J*. 2008;178(2):191–201. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.07.006.

39. Silva AM, Hider RC. Influence of non-enzymatic post-translation modifications on the ability of human serum albumin to bind iron: Implications for non-transferrin-bound iron speciation. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1794(10):1449–1458. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.06.003.

40. He XM, Carter DC. Carter atomic-structure and chemistry of human serum-albumin. *Nature*. 1992;358(6383):209–215. DOI: 10.1038/358209a0.

41. Rabbani G, Ahn SN. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Int J Biol Macromol*. 2019;123:979–990. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053.

42. Königsberger LC, Königsberger E, May PM, Hefter GT. Complexation of iron (III) and iron (II) by citrate. Implications for iron speciation in blood plasma. *J Inorg Biochem*. 2000;78:175–184. DOI: 10.1016/s0162-0134(99)00222-6.

43. Dziuba N, Hardy J, Lindahl PA. Low-molecular-mass iron in healthy blood plasma is not predominately ferric citrate. *Metallomics*. 2018;10(6):802–817. DOI: 10.1039/c8mt00055g.

44. Kogan S, Sood A, Granick MS. Zinc and wound healing: A review of zinc physiology and clinical applications. *Wounds*. 2017;29(4):102–106. PMID: 28448263.

45. Marger L, Schubert CR, Bertrand D. Zinc: An underappreciated modulatory factor of brain function. *Biochem Pharmacol*. 2014;91(4):426–435. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.08.002.

46. McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*. 2000;130(5S):1437–1446. DOI: 10.1093/jn/130.5.1437S.

47. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2016;15(1):7–16. DOI: 10.5604/16652681.1184191.

48. Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, De Curtis M. Zinc in early life: A key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients*. 2015;7(12):10427–10446. DOI: 10.3390/nu7125542.

49. Marchan R, Cadenas C, Bolt HM. Zinc as a multi-purpose trace element. *Arch Toxicol*. 2012;86(4):519–520. DOI: 10.1007/s00204-012-0843-1.

50. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res*. 2006;5(1):196–201. DOI: 10.1021/pr050361j.

51. Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M. Zinc, carnosine, and neurodegenerative diseases. *Nutrients*. 2018; 10(2):147. DOI: 10.3390/nu10020147.
52. Hojyo S, Fukuda T. Roles of zinc signaling in the immune system. *J Immunol Res*. 2016;2016:6762343. DOI: 10.1155/2016/6762343.
53. Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1120–1132. DOI: 10.1038/aps.2018.25.
54. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinc status and autoimmunity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(1):68. DOI: 10.3390/nu10010068.
55. Takatani-Nakase T. Zinc transporters and the progression of breast cancers. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(10):1517–1522. DOI: 10.1248/bpb.b18-00086.
56. Maret W. Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes. *Prev Nutr Food Sci*. 2017;22(1):1–8. DOI: 10.3746/pnf.2017.22.1.1.
57. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. DOI: 10.3390/nu9121286.
58. Huang L, Drake VJ, Ho E. Zinc. *Adv Nutr*. 2015;6(2):224–226. DOI: 10.3945/an.114.006874.
59. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R. Iron and zinc homeostasis and interactions: Does enteric zinc excretion cross-talk with intestinal iron absorption? *Nutrients*. 2019;11(8):1885. DOI: 10.3390/nu11081885.
60. Kimura T, Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: An overview and perspective. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):336. DOI: 10.3390/ijms17030336.
61. Krężela A, Maret W. The biological inorganic chemistry of zinc ions. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:3–19. DOI: 10.1016/j.abb.2016.04.010.
62. Brown LC, Hogg JM, Swadźba-Kwaśny M. Lewis acidic ionic liquids. *Top Curr Chem (Cham)*. 2017;375(5):78. DOI: 10.1007/s41061-017-0166-z.
63. Barnett JP, Blindauer CA, Kassar O, Khazaipoul S, Martin EM, Sadler PJ, Stewart AJ. Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5456–5464. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.05.028.
64. Dietl AM, Amich J, Leal S, Beckmann N, Binder U, Beilhack A, Pearlman E, Haas H. Histidine biosynthesis plays a crucial role in metal homeostasis and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Virulence*. 2016;7(4):465–476. DOI: 10.1080/21505594.2016.1146848.
65. Zastrow ML, Pecoraro VL. Designing hydrolytic zinc metalloenzymes. *Biochemistry*. 2014;53(6):957–978. DOI: 10.1021/bi4016617.
66. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev*. 2015;95(3):749–784. DOI: 10.1152/physrev.00035.2014.
67. Condomina J, Zornoza-Sabina T, Granero L, Polache A. Kinetics of zinc transport *in vitro* in rat small intestine and colon: interaction with copper. *Eur J Pharm Sci*. 2002; 16(4–5):289–295. DOI: 10.1016/S0928-0987(02)00125-2.
68. Yu Y, Lu L, Luo XG, Liu B. Kinetics of zinc absorption by *in situ* ligated intestinal loops of broilers involved in zinc transporters. *Poult Sci*. 2008;87(6):1146–1155. DOI: 10.3382/ps.2007-00430.
69. Gopalsamy GL, Alpers DH, Binder HJ, Tran CD, Ramakrishna BS, Brown I, Manary M, Mortimer E, Young GP. The relevance of the colon to zinc nutrition. *Nutrients*. 2015;7(1):572–583. DOI: 10.3390/nu7010572.
70. Hara T, Takeda TA, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci*. 2017;67(2):283–301. DOI: 10.1007/s12576-017-0521-4.
71. Yamanaka Y, Matsugano S, Yoshikawa Y, Ori-no K. Binding analysis of human immunoglobulin G as a zinc-binding protein. *Antibodies (Basel)*. 2016;5(2):13. DOI: 10.3390/antib5020013.
72. Coverdale JPC, Khazaipoul S, Arya S, Stewart AJ, Blindauer CA. Crosstalk between zinc and free fatty acids in plasma. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(4):532–542. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.09.007.
73. Smith KT, Failla ML, Cousins RJ. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochem J*. 1979;184(3):627–633. DOI: 10.1042/bj1840627.
74. Chen YH, Feng HL, Jeng SS. Zinc supplementation stimulates red blood cell formation in rats. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2824. DOI: 10.3390/ijms19092824.
75. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Malavolta M. Zinc-binding proteins (metallothionein and α_2 -macroglobulin) and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2006;41(11):1094–1107. DOI: 10.1016/j.exger.2006.08.010.
76. Yoshino S, Fujimoto K, Takada T, Kawamura S, Ogawa J, Kamata Y, Kadera Y, Shichiri M. Molecular form and concentration of serum α_2 -macroglobulin in diabetes. *Sci Rep*. 2019;9(1):12927. DOI: 10.1038/s41598-019-49144-7.
77. Babaeva EE, Vorobyova UA, Denisova EA, Medvedeva DA, Cheknev SB. Binding of zinc cations to human serum γ -globulin. *Bull Exp Biol Med*. 2006;141(5):602–605. DOI: 10.1007/s10517-006-0232-y.
78. Higashi S, Nagasawa K, Yoshikawa Y. Characterization analysis of human anti-ferritin autoantibodies. *Antibodies*. 2014;3(1):169–181. DOI: 10.3390/antib3010169.
79. Cheknev SB, Apresova MA, Moryakova NA, Efremova IE, Mezdokhina AS, Piskovskaya LS, Babajanz AA. Production of the growth factors GM-CSF, G-CSF, and VEGF by human peripheral blood cells induced with metal complexes of human serum γ -globulin formed with copper or zinc ions. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:518265. DOI: 10.1155/2014/518265.
80. Liu N, Lo LS, Askary SH, Jones L, Kidane TZ, Trang T, Nguyen M, Goforth J, Chu YH, Vivas E, Tsai M, Westbrook T, Linder MC. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem*. 2007;18(9):597–608. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.005.
81. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. DOI: 10.3390/nu9060624.
82. Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2–3):612–619. DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.011.
83. Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(17):3281–3295. DOI: 10.1007/s00018-014-1617-0.
84. Kambe T. Molecular architecture and function of ZnT transporters. *Curr Top Membr*. 2012;69:199–220. DOI: 10.1016/B978-0-12-394390-3.00008-2.
85. Fukue K, Isumura N, Tsuji N, Nishino K, Nagao M, Narita H, Kambe T. Evaluation of the roles of the cytosolic N-terminus and His-rich loop of ZIP proteins using ZNT2 and ZNT3 chimeric mutants. *Sci Rep*. 2018;8(1):14084. DOI: 10.1038/s41598-018-32372-8.
86. Pan Z, Choi S, Ouadid-Ahidouch H, Yang JM, Beattie JH, Korichneva I. Zinc transporters and dysregu-

lated channels in cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:623–643. DOI: 10.2741/4507.

87. Bin BH, Seo J, Kim ST. Function, structure, and transport aspects of ZIP and ZnT zinc transporters in immune cells. *J Immunol Res*. 2018;2018:9365747. DOI: 10.1155/2018/9365747.

88. Krężel A, Maret W. The functions of metamorphic metallothioneins in zinc and copper metabolism. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1237. DOI: 10.3390/ijms18061237.

89. Hennigar SR, Kelley AM, McClung JP. Metallothionein and zinc transporter expression in circulating human blood cells as biomarkers of zinc status: a systematic review. *Adv Nutr*. 2016;7(4):735–746. DOI: 10.3945/an.116.012518.

90. Vignesh KS, Deepe GS. Metallothioneins: Emerging modulators in immunity and infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2197. DOI: 10.3390/ijms18102197.

91. King JC. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):679–684. DOI: 10.3945/ajcn.110.005744.

92. Gilston BA, Skaar EP, Chazin WJ. Binding of transition metals to S100 proteins. *Sci China Life Sci*. 2016;59(8):792–801. DOI: 10.1007/s11427-016-5088-4.

93. Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, Damo SM, Skaar EP, Chazin WJ. S100 proteins in the innate immune response to pathogens. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:275–290. DOI: 10.1007/978-1-4939-9030-6_18.

94. Wheeler LC, Donor MT, Prell JS, Harms MJ. Multiple evolutionary origins of ubiquitous Cu²⁺ and Zn²⁺ binding in the S100 protein family. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164740. DOI: 10.1371/journal.pone.0164740.

95. Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2222. DOI: 10.3390/ijms18102222.

96. Lin H, Andersen GR, Yatime L. Crystal structure of human S100A8 in complex with zinc and calcium. *BMC Struct Biol*. 2016;16(1):8. DOI: 10.1186/s12900-016-0058-4.

97. Yatime L. Structural analysis of S100A8 complex

with zinc and calcium: A general protocol for the study of S100 proteins in the presence of divalent cations by X-ray crystallography. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:417–435. DOI: 10.1007/978-1-4939-9030-6_26.

98. Supuran CT. Structure and function of carbonic anhydrases. *Biochem J*. 2016;473(14):2023–2032. DOI: 10.1042/BCJ20160115.

99. McCormick DB. Micronutrient cofactor research with extensions to applications. *Nutr Res Rev*. 2002;15(2):245–262. DOI: 10.1079/NRR200241.

100. Krężel A, Bal W. Studies of zinc (II) and nickel (II) complexes of GSH, GSSG and their analogs shed more light on their biological relevance. *Bioinorg Chem Appl*. 2004;2(3–4):293–305. DOI: 10.1155/S1565363304000172.

101. Piatek K, Hartwig A, Bal W. Physiological levels of glutathione enhance Zn (II) binding by a Cys4 zinc finger. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;389(2):265–268. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.08.128.

102. Li MH, Kwok F, Chang WR, Lau CK, Zhang JP, Lo SC, Jiang T, Liang DC. Crystal structure of brain pyridoxal kinase, a novel member of the ribokinase superfamily. *J Biol Chem*. 2002;277(48):46385–46390. DOI: 10.1074/jbc.M208600200.

103. Maret W. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr*. 2013;4(1):82–91. DOI: 10.3945/an.112.003038.

104. Doboszewska U, Wlaź P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Cui R, Młyniec K. Zinc in the monoaminergic theory of depression: Its relationship to neural plasticity. *Neural Plast*. 2017;2017:3682752. DOI: 10.1155/2017/3682752.

105. Paoletti P, Vergnano AM, Barbour B, Casado M. Zinc at glutamatergic synapses. *Neuroscience*. 2009;158(1):126–136. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.061.

106. Wellenreuther G, Cianci M, Tucoulou R, Meyer-Klaucke W, Haase H. The ligand environment of zinc stored in vesicles. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;380(1):198–203. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.074.

Сведения об авторах

Нотова Светлана Викторовна, докт. мед. наук, проф., главн. науч. сотр., ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; snotova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Казакова Татьяна Витальевна, мл. науч. сотр., лаборатория молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; vaisvais13@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Маршинская Ольга Владимировна, мл. науч. сотр., лаборатория молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; m.olja2013@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Шошина Оксана Вячеславовна, асп., ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; efftreaty@yandex.ru

Authors details

Svetlana V. Notova, M.D., Doct. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; snotova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Tatiana V. Kazakova, M.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; vaisvais13@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Olga V. Marshinskaya, M.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; m.olja2013@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Oksana V. Shoshina, M.D., PhD student, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences; efftreaty@yandex.ru

Результативность диспансерного наблюдения при раке яичника

Д.Н. Майстренко¹, А.Г. Манихас¹, А.Е. Чернобровкина^{1*},
Б.Л. Цивьян², Д.В. Гладышев²

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

²Городская больница №40 Курортного района, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. При широкой распространённости онкогинекологических заболеваний особую значимость приобретают меры по их раннему выявлению и своевременному лечению, в том числе планомерное выполнение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий в рамках диспансерного наблюдения.

Цель. Оценка результативности диспансерного наблюдения пациенток с раком яичника.

Материал и методы исследования. Сбор сведений произведён путём выкопировки данных из первичной медицинской документации пациенток с раком яичника, состоящих на диспансерном наблюдении в 2020 г. во всех четырёх центрах амбулаторной онкологической помощи в Санкт-Петербурге (392 единицы наблюдения, сплошное исследование). Средний возраст пациенток составил 59,7±3,8 года. Данные статистически обработаны, произведён расчёт экстенсивных коэффициентов и средних величин со средним квадратическим отклонением (δ). Исходные данные имели нормальное распределение. Результативность диспансерного наблюдения, то есть достижение полноты его проведения, оценена путём сопоставления фактических объёмов предоставленной пациенткам в рамках диспансерного наблюдения медицинской помощи с объёмами медицинской помощи, установленными Стандартом медицинской помощи взрослым при раке яичника, раке маточной трубы и первичном раке брюшины, утверждённым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.04.2021 №336н, а также с помощью оценки соответствия фактических сроков оказания медицинской помощи срокам, установленным программой государственных гарантий.

Результаты. Выявлено несоблюдение сроков начала диспансерного наблюдения от момента установления диагноза, а также ограничение выполнения требований отраслевого стандарта по частоте и кратности лечебно-диагностических процедур: установленное стандартом трехкратное посещение врача-онколога выполнено только в 45,5% случаев, определение уровня антигена аденогенных раков СА125 в крови — в 68,8%, ультразвуковое исследование органов брюшной полости — в 36,6%, малого таза — в 82,2%, магнитно-резонансная томография малого таза — в 2,8% случаев.

Вывод. Оценка соблюдения полноты диспансерного наблюдения пациенток с раком яичника показала несоответствие объёмов его проведения отраслевому стандарту и иным нормативным документам в сфере здравоохранения, что свидетельствует об отсутствии результативности его проведения и неудовлетворительном качестве оказания медицинской помощи пациенткам этой группы.

Ключевые слова: диспансерное наблюдение, профилактика злокачественных новообразований, рак яичника, качество и доступность медицинской помощи.

Для цитирования: Майстренко Д.Н., Манихас А.Г., Чернобровкина А.Е., Цивьян Б.Л., Гладышев Д.В. Результативность диспансерного наблюдения при раке яичника. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):269–277. DOI: 10.17816/KMJ2022-269.

*Для переписки: sekretar_spb@mail.ru
Поступила 28.10.2021; принята в печать 23.12.2021;
опубликована: 12.04.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: sekretar_spb@mail.ru
Submitted 28.10.2021; accepted 23.12.2021;
published: 12.04.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-269

The effectiveness of regular medical check-up for ovarian cancer patients

D.N. Maystrenko¹, A.G. Manikhas¹, A.E. Chernobrovkina^{1*}, B.L. Tsivyan², D.V. Gladyshev²¹Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, St. Petersburg, Russia;²City Hospital No. 40 of Kurortny District, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. With the widespread prevalence of oncogynecological diseases, measures for their early detection and timely treatment, including the systematic implementation of all necessary medical and diagnostic measures within the framework of regular medical check-up, become more important.

Aim. Evaluation of the effectiveness of regular medical check-up of patients with ovarian cancer.

Material and methods. Information was collected by copying data from the primary medical documentation of patients with ovarian cancer who were under regular medical check-up in 2020 in all 4 outpatient cancer care centers in St. Petersburg (392 observation units, complete study). The average age of the patients was 59.7±3.8 years. The data were statistically processed, extensive coefficients and average values with standard deviation (δ) were calculated. The initial data had a normal distribution. The effectiveness of regular medical check-up and the achievement of its completeness was assessed by comparing the actual volumes of medical care provided to patients as part of regular medical check-up with the volumes of medical care established by the Standard of Medical Care for Adults with Ovarian cancer, Fallopian Tube Cancer and primary peritoneal cancer, approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 13, 2021, as well as by assessing the compliance of the actual terms of medical care with the terms established by the program of state guarantees.

Results. Non-compliance with the timing of the regular medical check-up start from the moment of establishing diagnosis was revealed, as well as limited compliance with the requirements of the industry standard for the frequency and multiplicity of therapeutic and diagnostic procedures: the three-time visit to the oncologist established by the standard was performed only in 45.5%, the determination of the level of the CA125 adenogenic cancer antigen in blood — in 68.8%, ultrasound examination of the abdominal organs — in 36.6%, of the true pelvis — in 82.2%, magnetic resonance imaging of the true pelvis — in 36.6% of cases.

Conclusion. Evaluation of compliance with the completeness of regular medical check-up of patients with ovarian cancer showed a discrepancy between the volume of its performance to the industry standard and other regulatory documents in the field of healthcare, which indicates the failure to achieve its effectiveness and the unsatisfactory quality of medical care for patients in this group.

Keywords: regular medical check-up, prevention of malignant neoplasms, ovarian cancer, quality and accessibility of medical care.

For citation: Maystrenko DN, Manikhas AG, Chernobrovkina AE, Tsivyan BL, Gladyshev DV. The effectiveness of regular medical check-up for ovarian cancer patients. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):269–277. DOI: 10.17816/KMJ2022-269.

Актуальность

Необходимость совершенствования оказания медицинской помощи при онкологической патологии на современном этапе развития здравоохранения в Российской Федерации не вызывает сомнений ни у специалистов в этой области, ни у организаторов здравоохранения [1, 2]. Это обусловлено широкой распространённостью заболеваний этой группы, а также тяжёлыми медико-социальными потерями, наступающими в случаях неблагоприятного их течения [3, 4]. В этой связи особую значимость приобретают медико-организационные меры по раннему выявлению онкологических заболеваний, а также предупреждению развития их осложнений в случаях установленного диагноза [5].

Необходимость принятия неотложных мер по профилактике онкологических заболеваний

нашла отражение в «Прогнозе долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 года», разработанном Министерством экономического развития Российской Федерации [6], а также в Указе Президента Российской Федерации от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», в свете которого реализуется федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», входящий в национальный проект «Здравоохранение» [7].

С учётом изложенных обстоятельств, в настоящее время активно развиваются формы и методики профилактической работы с онкологическими пациентами, совершенствуются технологии онкологического скрининга, ком-

плексной оценки состояния их здоровья, а также подходы к их активному выявлению путём широкого информирования населения, в том числе с участием страховых медицинских организаций, осуществляющих обязательное медицинское страхование, о реализации права на прохождение профилактических осмотров [8–10].

Отдельного внимания заслуживает организация профилактической медицинской помощи пациенткам со злокачественными новообразованиями органов женской половой сферы, поскольку утрата здоровья в случае развития этих заболеваний создаёт не только риск невозможных человеческих потерь, но и, в случае сохранения жизни пациентки, угрозу её репродуктивным функциям [4]. На всех этапах оказания медицинской помощи пациенткам этой группы чрезвычайно важно соблюдение принципов её профилактической направленности, недопущения развития осложнений и неблагоприятных исходов. С этой точки зрения третичная профилактика злокачественных новообразований гинекологической сферы в рамках диспансерного наблюдения пациенток требует планомерного выполнения всех показанных лечебно-диагностических мероприятий, недопущения несвоевременного оказания медицинской помощи или её некачественного проведения, что могло бы повлечь за собой ухудшение или развитие более тяжёлого состояния [11].

Установленный в рамках действующего законодательства контроль полноты диспансерного наблюдения за пациентами со злокачественными новообразованиями, в том числе женской половой сферы, предполагает в основном выборочные проверки, проводимые в рамках ведомственного, внутреннего и вневедомственного контроля качества оказанной пациенткам медицинской помощи [12, 13]. Вместе с тем, всё активнее в практику здравоохранения вводятся формы мониторингового контроля качества и доступности медицинской помощи, которые, будучи сопряжёнными с активными формами информирования пациентов о необходимости выполнения лечебно-диагностических процедур, позволяют получать результативные итоги охвата профильных пациентов профилактическими мероприятиями [14, 15], анализировать картину качества оказанной медицинской помощи в динамике.

Оценке результативности доступности и качества диспансерного наблюдения пациенток со злокачественным новообразованием яичника с точки зрения полноты и своевременности оказания соответствующей медицинской помощи посвящена настоящая статья.

Цель

Цель исследования — оценка результативности диспансерного наблюдения за пациентками с раком яичника.

Материал и методы исследования

Для оценки результативности диспансерного наблюдения пациенток с раком яичника на разработанную форму сбора данных проведена выкопировка сведений из первичной медицинской документации (форма №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»). Сбор данных проведён в 2020 г. во всех четырёх центрах амбулаторной онкологической помощи, работающих на момент проведения исследования в Санкт-Петербурге, в которых под диспансерным наблюдением всего состояли 1420 пациенток со злокачественными новообразованиями органов женской половой сферы, в том числе 392 находились под наблюдением по поводу рака яичника. Пациентка, страдающая раком яичника и получавшая медицинскую помощь в рамках диспансерного наблюдения, была принята за единицу наблюдения.

Средний возраст пациенток, состоящих на диспансерном наблюдении по поводу рака яичника, составил $59,7 \pm 3,8$ года. Большая часть женщин социально активны: на момент проведения исследования работали 53,3%, остальные не работали, в том числе по причине достижения пенсионного возраста (14,5%), инвалидности (22,2%) и по иным причинам (10,0%).

Полученные данные были статистически обработаны, в том числе произведён расчёт экстенсивных коэффициентов и средних величин со средним квадратическим отклонением (δ). Для описания доверительного интервала использована достоверность 68,3% ($M \pm 1\delta$). Исходные данные имели нормальное распределение.

Важнейший показатель результативности предоставленной пациентам медицинской помощи — обеспечение её качества. В соответствии с требованиями Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [16] качество медицинской помощи — это совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. При этом доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются, в том числе, соблюдением стандартов медицинской

помощи, а также соблюдением при оказании медицинской помощи гарантированных объёмов её предоставления, установленных программой государственных гарантий бесплатно оказания гражданам медицинской помощи.

С учётом изложенных обстоятельств результативность диспансерного наблюдения пациенток с раком яичника в рамках настоящего исследования оценена путём сопоставления фактических объёмов предоставленной пациенткам в рамках диспансерного наблюдения медицинской помощи с объёмами медицинской помощи взрослым при раке яичника, раке маточной трубы и первичном раке брюшины (диспансерное наблюдение), утверждённым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.04.2021 №336н [17], а также путём оценки соответствия фактических сроков оказания медицинской помощи срокам, установленным программой государственных гарантий [18].

Результаты

Пациентки с раком яичника составили 27,6% среди всех пациенток, состоящих на диспансерном наблюдении в центрах амбулаторной онкологической помощи в Санкт-Петербурге в 2020 г. по поводу злокачественных новообразований органов женской половой сферы. Проведение лечебно-диагностических мероприятий в рамках диспансерного наблюдения онкологических заболеваний требует многофакторного подхода и обусловлено, в том числе, диагностированной стадией развития патологического процесса, давностью заболевания. Установлено, что большая часть пациенток со злокачественными новообразованиями яичника, состоящих на диспансерном наблюдении у врача-онколога, — это пациентки с III стадией развития заболевания (42,2%). Вместе с тем, 57,8% пациенток поставлены на учёт на ранних стадиях заболевания, в том числе 24,1% — женщины с I стадией развития онкологического процесса, 33,7% — женщины с установленной II стадией заболевания. Средняя длительность диспансерного наблюдения пациенток составила $4,7 \pm 0,7$ года.

Анамнестические данные пациенток позволили установить, что в 82,5% случаев подозрение на заболевание возникло при профилактических осмотрах, при минимальных жалобах женщин на состояние своего здоровья. Первично пациентки, у которых в дальнейшем был подтверждён рак яичника, в большинстве случаев (63,3%) были направлены на консуль-

тацию к врачу-онкологу врачом акушером-гинекологом женской консультации. Остальные 36,7% обратились либо самостоятельно, либо по направлению врача-терапевта (врача общей практики), что указывает на нерегулярное посещение пациентками врача акушера-гинеколога, в том числе в рамках прохождения диспансеризации и иных профилактических осмотров, что создаёт условия для запоздалой диагностики злокачественных новообразований у женщин.

Выявление онкологического заболевания — основание для незамедлительной постановки пациентки под диспансерное наблюдение, в том числе в целях определения показаний и сроков для оказания специализированной медицинской помощи соответствующего профиля. Нормативными требованиями, установленными Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. и на плановый период 2021 и 2022 г., утверждённой Постановлением Правительства Российской Федерации от 07.12.2019 №1610 [18], начало диспансерного наблюдения с момента установления онкологического диагноза не должно превышать 3 рабочих дней. Полученные данные позволили установить, что в соответствии с указанными нормативами в сроки, не превышающие 3 рабочих дней, диспансерное наблюдение было начато только в 18,2% случаев. В целом же у 68,5% пациенток диспансерное наблюдение было начато в сроки, не превышающие 1 мес, а у 31,5% женщин сроки начала диспансерного наблюдения составили более 1 мес.

Оценка соответствия фактических объёмов лечебно-диагностических мероприятий, проведённых пациенткам с раком яичника в рамках диспансерного наблюдения, их объёму, установленному для пациенток этой группы Стандартом медицинской помощи взрослым при раке яичника, раке маточной трубы и первичном раке брюшины (диспансерное наблюдение), утверждённым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.04.2021 №336н (далее — Стандарт) [17], показала следующее.

В соответствии со Стандартом все пациентки с раком яичника в течение года должны трижды посетить врача-онколога в рамках диспансерного наблюдения, однако фактически только 45,5% пациенток посетили врача с указанной частотой.

Среди важнейших обязательных исследований, проводимых в целях контроля предотвращения осложнений злокачественного новообразования яичника (третичная профилактика),

Таблица 1. Соответствие объёмов медицинской помощи при раке яичника, установленных стандартом диспансерного наблюдения при злокачественных новообразованиях органов женской половой сферы, и их фактического выполнения

Лечебно-диагностическое мероприятие	Стандарт (охват диспансерных больных/кратность ежегодно)	Фактический охват диспансерных больных (доля/количество)
Приём врача-онколога	100%/3 раза	45,5%/178
Уровень антигена аденогенных раков СА125 в крови	100%/3 раза	68,8%/270
УЗИ органов брюшной полости	100%/3 раза	36,7%/144
УЗИ органов малого таза	100%/3 раза	82,4%/323
МРТ органов малого таза	6%/3 раза	2,8%/11
МРТ органов брюшной полости	6%/3 раза	2,6%/10
КТ органов малого таза	10%/3 раза	3,6%/14

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование; МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография.

должно быть определение уровня антигена аденогенных раков СА125 в крови, которое в соответствии со Стандартом также контролируют не менее 3 раз в год у каждой пациентки. В полном объёме в этой части требования Стандарта выполняются у 68,8% женщин, состоящих на диспансерном наблюдении с раком яичника.

Также требованиями Стандарта определено, что 3 раза в год при диспансерном наблюдении всем пациенткам проводят комплекс лучевых диагностических исследований, позволяющих визуализировать начальные формы неблагоприятного развития патологического процесса. Это ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Кроме того, по показаниям, пациенткам может быть проведена магнитно-резонансная томография органов малого таза и брюшной полости. Стандартом установлено, что этими исследованиями должны быть охвачены не менее 6% пациенток, которые должны быть в течение года обследованы этим методом троекратно. Также предусмотрено, что не менее чем 10% пациенток 3 раза в течение года должна быть выполнена компьютерная томография органов малого таза.

Фактически в полном соответствии со Стандартом 3 раза в течение года проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости только у 36,7% пациенток, ультразвуковое исследование органов малого таза — у 82,4% пациенток. Несмотря на установленные требования, магнитно-резонансная томография органов малого таза была выполнена только 11 пациенткам, включённым в наше исследование, то есть всего с установленной частотой и кратностью такое исследование выполняли только в 2,8% случаев (44,4% всех случаев, в которых оно должно быть проведено в соответствии со Стандартом). Магнитно-резонансная

томография органов брюшной полости с должной частотой и кратностью выполнена только в 2,6% случаев нашего наблюдения (всего 10 пациенток, что соответствует 42,2% всех подлежащих этому исследованию в соответствии со Стандартом). Компьютерная томография органов малого таза проведена только в 3,6% случаев (14 пациенток, что соответствует 36,6% числа подлежащих этому исследованию в соответствии с требованиями Стандарта) (табл. 1).

Проведённое исследование показало, что, помимо диагностических процедур, предусмотренных Стандартом, пациенткам, состоящим на диспансерном наблюдении по поводу злокачественного новообразования яичника, в соответствии с показаниями выполняют и иные уточняющие исследования. Сбор анамнестических данных, физикальное обследование, контроль основных клинических и биохимических параметров крови и мочи, исследование коагулограммы выполняли во всех изученных случаях диспансерного наблюдения. Рентгеновское обследование органов грудной клетки проводили в 52,1% случаев, позитронно-эмиссионную томографию — в 6,3% случаев, прочие методы лучевой диагностики использовали в 24,4% случаев.

В целях контроля канцерогенных рисков пациенткам практически в каждом третьем случае диспансерного наблюдения (31,5%) проводят обследование на носительство вируса папилломы человека, с частотой 36,8 на 100 пациенток выполняют диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и полости матки.

Проведение диагностических исследований в указанных значительных объёмах свидетельствует о целесообразности получения лечащим врачом их результатов в целях своевременной

корректировки дальнейшего лечения пациенток, в том числе оценки показаний к их направлению на последующие этапы лечения. В дальнейшем с учётом экспертных данных о необходимой частоте и кратности проведения этих исследований они могут быть включены в Стандарт оказания медицинской помощи пациенткам этой группы.

Исследование позволило установить, что в случае выявленного в рамках диспансерного наблюдения неблагоприятного течения заболевания пациенток в установленном порядке направляют для оказания специализированной медицинской помощи, в основном в условиях стационара и дневного стационара (химиотерапия). Такое лечение в течение года получают 42,7% пациенток, состоящих на диспансерном наблюдении. С учётом того, что только 45,5% пациенток с раком яичника регулярно посещают врача-онколога с профилактической целью в рамках диспансерного наблюдения (см. табл. 1), полученные данные о значительной доле направленных на получение специализированной медицинской помощи, а следовательно, нуждающихся в ней, подтверждают необходимость активного привлечения всех пациенток к прохождению диспансерного наблюдения в целях недопущения несвоевременного их направления на последующие этапы оказания медицинской помощи, позднего начала специфической терапии и оперативных вмешательств.

Обсуждение

Анализ организации диспансерного наблюдения за пациентками с раком яичника, проводимого для своевременного контроля развития патологического процесса и предупреждения неблагоприятных осложнений (третичная профилактика), позволил выделить его существенные дефекты.

Вопреки наличию медицинских показаний и требований действующего порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях [19, 20], только 73,5% всех пациенток, подлежащих наблюдению врача-онколога, были взяты на диспансерный учёт. В остальных случаях сведения о диспансерном динамическом наблюдении за такими пациентками отсутствовали, что является неблагоприятным фактором в отношении своевременного контроля состояния их здоровья.

Негативной оценки заслуживают и выявленные случаи несвоевременной постановки на диспансерное наблюдение пациенток с уже установленным диагнозом, поскольку это не соответствует нормам действующего законо-

дательства в сфере здравоохранения [17, 19]. Преобладание среди диспансерной группы пациенток с ранними (I–II) стадиями заболевания (57,8%), а также длительность их динамического наблюдения в целом свидетельствует о соблюдении врачами первичного звена здравоохранения принципов онкологической настороженности, нацеленных на своевременное выявление злокачественных новообразований. Однако то, что более трети (36,7%) женщин обратились к врачу-онкологу самостоятельно, свидетельствует о необходимости продолжения работы, направленной на профилактические основы противораковой борьбы.

Медицинская помощь, предоставляемая в рамках диспансерного наблюдения, должна соответствовать предъявляемым к ней требованиям качества и доступности. Проведённое исследование показало несоблюдение в полном объёме Стандарта оказания медицинской помощи при диспансерном наблюдении за пациентками с раком яичника в большинстве случаев (см. табл. 1), а также несоответствие в отдельных случаях сроков его проведения.

Выполненная с позиции законодательства в сфере здравоохранения оценка достижения результата проведения профилактических осмотров в рамках диспансерного наблюдения показала, что должный уровень качества оказания медицинской помощи, оказываемой пациенткам исследованной группы, не достигается: не соблюдаются сроки её предоставления в части постановки их на диспансерное наблюдение, а также не выполняются в полном объёме медицинские услуги, установленные Стандартом оказания медицинской помощи при этом заболевании.

Выявленные дефекты диспансерного наблюдения за пациентками с раком яичника требуют дальнейшего углублённого изучения, в том числе оценки влияния выявленных недостатков на отдалённые последствия, достижение целей профилактической работы с онкологическими пациентками, своевременность предотвращения развития осложнений, увеличение стадии заболевания.

Следует отметить, что в условиях реализации в Санкт-Петербурге мероприятий по борьбе с распространением COVID-19, в рамках которых диспансерное наблюдение за пациентами, в том числе онкологического профиля, не приостанавливалось [21], фактический охват диспансерным наблюдением всех групп снизился. По данным ведомственной отчётности в сфере обязательного медицинского страхования при проведении информационного

сопровождения граждан на всех этапах оказания им медицинской помощи «Сведения о проведении диспансерного наблюдения взрослого населения» [8], в Санкт-Петербурге среди пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении, в 2019 г. соответствующую медицинскую помощь получили 54,1%, а в 2020 г. охват диспансерным осмотром составил уже только 36,6%. Снижение охвата диспансерным наблюдением пациентов всех групп, в том числе с онкологическими заболеваниями, является дополнительным индикатором проблем в организации диспансерного наблюдения и требует особого контроля в период противоэпидемических мероприятий.

Выводы

1. В 36,7% случаев при постановке на диспансерное наблюдение пациентки с раком яичника самостоятельно обращаются к врачу-онкологу, а не направляются профильными специалистами, что свидетельствует о несвоевременном прохождении ими профилактических мероприятий (диспансеризации, профилактического осмотра), в том числе осмотра у врача акушера-гинеколога, что создаёт условия установления диагноза на поздних стадиях развития.

2. Законодательно установленные сроки постановки на диспансерное наблюдение пациенток с раком яичника соблюдаются только в 18,2% случаев, что следует считать негативным показателем соблюдения принципов качества оказания этой медицинской помощи.

3. Выявлены несоблюдения требований отраслевого Стандарта оказания медицинской помощи [17] пациенткам с раком яичника: несоблюдение кратности и частоты посещений врача-онколога (выполняется только в 45,5% случаев), выполнения маркерных исследований антигенов в крови (выполняется только в 68,8%), комплекса лучевых диагностических исследований (ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводят только в 36,6%, малого таза — в 82,2%, магнитно-резонансную томографию малого таза — в 2,8%, брюшной полости — только в 2,6%).

4. Выявленное несоответствие фактических объёмов медицинской помощи, предоставленной пациенткам с раком яичника, частоты и кратности проведения медицинских услуг нормам, установленным для пациенток этой группы Стандартом [17], а также несоблюдение сроков их предоставления законодательству в сфере здравоохранения в целом свидетельствует об отсутствии результативности диспансерного наблюдения. Это должно стать основой

для проведения мероприятий по совершенствованию контроля качества оказываемой этим пациенткам медицинской помощи.

Участие авторов. Д.Н.М. — концепция исследования, редактирование; А.Г.М. — анализ полученных данных; А.Е.Ч. — концепция исследования, сбор и обработка материалов, написание текста; Б.Л.Ц. — анализ полученных данных, написание текста; Д.В.Г. — написание текста, обзор литературы. **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л.М., Грецова О.П., Петрова Г.В., Старинский В.В., Каприн А.Д. Предотвратимая смертность от рака шейки матки как индикатор эффективности профилактики заболевания. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):56–63. [Alexandrova LM, Gretsova OP, Petrova GV, Starinsky VV, Caprin AD. Preventable cervical cancer mortality as indicator of disease prevention effectiveness. *The Russian journal of preventive medicine and public health*. 2020;23(3):56–63. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed20202303156.

2. Ефремов С.А., Петкау В.В., Груздева Е.А. Внедрение системы поддержки работы онкологической службы на уровне региона. *Менеджер здравоохранения*. 2021;(2):25–30. [Efremov SA, Petkau VV, Gruzdeva EA. Regional introduction of work support system of the oncological service. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2021;(2):25–30. (In Russ.)] DOI: 10.21045/1811-0185-2021-2-25-30.

3. Каприн А.Д., Старинский Г.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. Герцена; 2019. 250 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. (Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality).) М.: MNIIOI im. Gertsena; 2019. 250 p. (In Russ.)]

4. Шахабов И.Б., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В. Медико-социальные и медико-экономические критерии оценки эффективности управления здравоохранением. *Главврач*. 2020;(S5):24–30. [Shakhabov IV, Melnikov YuYu, Smyshlyayev AV. Medical-social and medical-economic criteria for assessing the effectiveness of health care management. *Glavvrach*. 2020;(S5):24–30. (In Russ.)]

5. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Каприн А.Д., Лабазанова П.Г., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Направления профилактической работы с женским населением против рака молочной железы. *Академический журнал Западной Сибири*. 2019;15(2):6–9. [Rozhkova NI, Burdina II, Zapirova SB, Kaprin AD, Labazanova PG, Mazo ML, Mikushin SYu, Prokopenko SP, Yacobs OE. Trends in the breast cancer prevention. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2019;15(2):6–9. (In Russ.)]

6. Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 года, разработанный Министерством экономического развития Российской Федерации. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.>

consultant.ru/ (дата обращения: 24.09.2021). [Forecast of long-term socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2030, developed by the Ministry of Economic Development of the Russian Federation. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 24.09.2021). (In Russ.)]

7. Паспорт национального проекта «Здравоохранение», утверждённый президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 №16. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 24.09.2021). [Passport of the national project “Healthcare”, approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, protocol of 24.12.2018 No. 16. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 24.09.2021). (In Russ.)]

8. Правила обязательного медицинского страхования, утверждённые приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 №108н. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 24.09.2021). [The rules of compulsory medical insurance approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 28, 2019 No. 108n. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 24.09.2021). (In Russ.)]

9. Методические рекомендации по взаимодействию участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи, письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 26.02.2021 №00-10-30-04/1101. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 25.09.2021). [Methodological recommendations on the interaction of participants in compulsory health insurance with information support of the insured at all stages of providing them with medical care, letter of the Federal Compulsory Health Insurance Fund dated 26.02.2021 No. 00-10-30-04/1101. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 25.09.2021). (In Russ.)]

10. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Мамонтов А.С. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(1):34–40. [Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinsky VV, Mamontov AS. Technologies for early diagnosis and screening in the early detection of malignant neoplasms. *Onkologiya. Zhurnal imeni PA Gertsena*. 2018;7(1):34–40. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog20187134-40.

11. Красильников С.Э., Бабаянц Е.К., Чернущ Н.Ю. Правовые аспекты выполнения профилактической овариэктомии в онкологических учреждениях здравоохранения. *Медицинское право*. 2017;(5):42–45. [Krasil'nikov SE, Babayants EK, Chernush' NYu. Legal aspects of carrying out preventive ovariectomy in oncological healthcare institutions. *Meditinskoe pravo*. 2017;(5):42–45. (In Russ.)]

12. Порядок организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности, утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №787н. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 25.09.2021). [The procedure for organizing and

conducting departmental quality control and safety of medical activities, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 787n dated July 31, 2020. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 25.09.2021). (In Russ.)]

13. Порядок предоставления отчётности о случаях оказания медицинской помощи и результатах экспертизы качества медицинской помощи, утверждённый приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 04.04.2018 №104. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 25.09.2021). [The procedure for reporting on cases of medical care and the results of examination of the quality of medical care, approved by order of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund dated 04.04.2018 No. 104. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 25.09.2021). (In Russ.)]

14. Никитин А.В. Организация медицинской помощи женщинам, принявшим участие в массовом скрининге на выявление предрасположенности к раку молочной железы и яичников. *Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения*. 2019;(4):64–66. [Nikitin AV. Organization of medical care for women who took part in mass screening to identify predisposition to breast and ovarian cancer. *Meditsinskaya statistika i orgmetodrabota v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya*. 2019;(4):64–66. (In Russ.)]

15. Касьянов С.С. Как в четыре раза сократить сроки обследования онкопациентов. Опыт победителя конкурса «Лидеры России — 2020». *Заместитель главного врача*. 2021;(3):30–53. [Kas'yanov SS. How to reduce the examination time for cancer patients by four times. Experience of the winner of the competition “Leaders of Russia — 2020”. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2021;(3):30–53. (In Russ.)]

16. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 27.09.2021). [Federal Law of 21.11.2011 No. 323-FZ “On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation”. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 27.09.2021). (In Russ.)]

17. Стандарт медицинской помощи взрослым при раке яичников, раке маточной трубы и первичном раке брюшины (диспансерное наблюдение), утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.04.2021 №336н. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 26.09.2021). [Standard of medical care for adults with ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer (regular medical check-up), approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 336n dated April 13, 2021. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 26.09.2021). (In Russ.)]

18. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. и на плановый период 2021 и 2022 г., утверждённая постановлением Правительства Российской Федерации от 07.12.2019 №1610. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 26.09.2021). [The program of state guarantees for the free provision of medical care to citizens for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022, approved by the Government of the Russian Federation dated

December 07, 2019 No. 1610. Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 26.09.2021). (In Russ.)]

19. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 №915н. Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 27.09.2021). [*The procedure for the provision of medical care to the population on the profile of "oncology", approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 15.11.2012 No. 915n.* Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 27.09.2021). (In Russ.)]

20. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях, утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 №116н. Кон-

сультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 27.09.2021). [*The procedure for providing medical care to adults with oncological diseases, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 15.11.2012 No. 915n.* Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 27.09.2021). (In Russ.)]

21. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 13 марта 2020 г. №121 «О мерах по противодействию распространению в Санкт-Петербурге новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Консультант Плюс — надёжная правовая поддержка. <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 27.09.2021). [Resolution of the Government of St. Petersburg of 13.03.2020 No. 121 "On measures to counteract the spread of a new coronavirus infection (COVID-19) in St. Petersburg". Consultant Plus — Reliable Legal Support. <http://www.consultant.ru/> (access date: 27.09.2021). (In Russ.)]

Сведения об авторах

Майстренко Дмитрий Николаевич, докт. мед. наук, директор, ФГБУ «РНЦПХТ им. А.М. Гранова» Минздрава России; info@rrcrst.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8174-7461>

Манихас Алексей Георгиевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «РНЦПХТ им. А.М. Гранова» Минздрава России; edu@rrcrst.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9616-6635>

Чернобровкина Алла Евгеньевна, канд. мед. наук, доц., каф. радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «РНЦПХТ им. А.М. Гранова» Минздрава России; sekretar_spb@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5928-9791>

Цивьян Борис Львович, докт. мед. наук, проф., каф. акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; btsivyan@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7132-7487>

Гладышев Дмитрий Владимирович, докт. мед. наук, зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района»; гл. внештатный онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; b40@zdrav.spb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5318-26-19>

Author details

Dmitry N. Maystrenko, M.D., D.Sci. (Med.), Director, Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; info@rrcrst.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8174-7461>

Alexey G. Manikhas, M.D., D.Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Radiology, Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; edu@rrcrst.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9616-6635>

Alla E. Chernobrovkina, M.D., Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Radiology, Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; sekretar_spb@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5928-9791>

Boris L. Tsivyan, M.D., D.Sci. (Med.), Prof., Depart. of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, I.I. Mechnikov NWSMU of the Ministry of Health of Russia; btsivyan@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7132-7487>

Dmitry V. Gladyshev, M.D., Deputy Chief Physician for Surgery, St. Petersburg State Medical Institution "City Hospital No. 40"; Chief Oncologist, Health Department of St. Petersburg; b40@zdrav.spb.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5318-26-19>

К вопросу о совершенствовании организации медико-социального обеспечения людей пожилого и старческого возраста

Ю.В. Линниченко¹, А.В. Шулаев^{2*}, О.Е. Коновалов¹

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. В условиях выраженного постарения населения одним из приоритетных направлений социальной политики в стране становится совершенствование организации и оказания медико-социальной помощи людям пожилого и старческого возраста.

Цель. Обоснование и разработка структурно-функциональной модели регионального (областного либо межобластного) гериатрического центра для дальнейшего совершенствования медико-социальной помощи людям пожилого и старческого возраста.

Материал и методы исследования. С использованием специально разработанной анкеты анализировали мнение о получаемой медико-социальной помощи 456 жителей Московской области пожилого и старческого возраста, которые во время проведения анкетирования были пациентами Московского областного госпиталя ветеранов войн.

Результаты. Только 47,5% опрошенных пожилого и старческого возраста дали положительную оценку получаемой медицинской помощи и 50,4% — социальной помощи. В 83,7% случаев респонденты сообщили, что им труднодоступны или недоступны некоторые объекты социальной инфраструктуры, в том числе в 16,3% случаев — медицинские организации. Проведённое анкетирование позволило также выявить проблемные зоны в медико-социальном обеспечении людей пожилого и старческого возраста, связанные с реализацией индивидуальных программ реабилитации, получением юридической и психологической помощи. Для решения выявленных в ходе исследования проблем и дальнейшего совершенствования медико-социального обеспечения людей пожилого и старческого возраста предложена организация региональных гериатрических центров. В статье описаны задачи каждой структурно-функциональной единицы данных центров. Рассмотрены доступные информационные ресурсы, в том числе с использованием интерактивного режима общения, для повышения уровня информационной поддержки населения пожилого и старческого возраста.

Вывод. Предложенная структурно-функциональная модель регионального гериатрического центра в условиях реализации трёхуровневой системы оказания гериатрической помощи позволяет наиболее эффективно использовать существующие ресурсы системы здравоохранения и социальной сферы региона (области), внедрять и совершенствовать организационно-методическое и межведомственное взаимодействие, направленное на повышение доступности и качества медико-социальной помощи населению пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: население старшего возраста, медико-социальное обеспечение, организация, совершенствование.

Для цитирования: Линниченко Ю.В., Шулаев А.В., Коновалов О.Е. К вопросу о совершенствовании организации медико-социального обеспечения людей пожилого и старческого возраста. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):278–284. DOI: 10.17816/KMJ2022-278.

*Для переписки: shulaev8@gmail.com

Поступила 08.12.2021; принята в печать 03.02.2022;
опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: shulaev8@gmail.com

Submitted 08.12.2021; accepted 03.02.2022;
published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-278

On the issue of improving the organization of medical and social support for the elderly and senile people

Yu.V. Linnichenko¹, A.V. Shulaev^{2*}, O.E. Kononov¹¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. In the context of a pronounced aging of the population, one of the priority areas of social policy in the country is the improvement of the organization and provision of medical and social assistance to people of elderly and senile age.

Aim. Substantiation and development of a structural and functional model of a regional (provincial or interregional) geriatric center for further improvement of medical and social care for the elderly and senile.

Material and methods. Using a specially designed questionnaire, we analyzed the opinion about the medical and social assistance received by 456 residents of the Moscow Region of elderly and senile age, who were patients of the Moscow Regional Hospital for War Veterans at the time of the survey.

Results. Only 47.5% of the respondents of elderly and senile age gave a positive assessment of the received medical care and 50.4% — of social assistance. In 83.7% of cases, respondents reported that some social infrastructure facilities are difficult or inaccessible to them, including medical organizations in 16.3% of cases. The survey also made it possible to identify problem areas in the medical and social support of the elderly and senile people associated with the implementation of individual rehabilitation programs, obtaining legal and psychological assistance. The organization of regional geriatric centers is proposed to solve the problems identified in the course of the study and to improve the medical and social support of the elderly and senile. The article describes the tasks of each structural and functional unit of these centers. The available information resources, including those using an interactive mode of communication, are considered to increase the level of information support for the elderly and senile population.

Conclusion. The proposed structural and functional model of the regional geriatric center in conditions of implementation of the three-level system for providing geriatric care makes it possible to most effectively use the existing resources of the healthcare system and the social sphere of the region (province), to set and improve organizational, methodological and interdepartmental interaction aimed at increasing the availability and quality of medical and social care for the elderly and senile population.

Keywords: elderly population, medical and social support, organization, improvement.

For citation: Linnichenko YuV, Shulaev AV, Kononov OE. On the issue of improving the organization of medical and social support for the elderly and senile people. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):278–284. DOI: 10.17816/KMJ2022-278.

Актуальность

Медико-социальная помощь людям пожилого и старческого возраста — одно из приоритетных направлений социальной политики государства [1, 2]. К современным формам медико-социального обеспечения старших возрастных групп относятся стационарное и полустационарное, а также социально-медицинское обслуживание на дому, социально-консультативная помощь [3–5]. Перечисленные виды помощи, в первую очередь, направлены на сохранение здоровья, улучшение качества жизни людей пожилого и старческого возраста, их адаптацию в обществе [6–10].

Порядком оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия» предусмотрена трёхуровневая система оказания гериатрической помощи. В соответствии с этим порядком гериатрическое отделение поликлиники создают при численности прикрепленного на-

селения пожилого и старческого возраста более 20 000 человек, а гериатрический кабинет — при численности менее 20 000 человек [11].

Основные функции этих структурных подразделений — проведение комплексной гериатрической оценки, включающей:

- оценку физического состояния, функционального статуса, психического здоровья и социально-экономических условий жизни пациента;
- выявление гериатрических синдромов;
- формирование долгосрочного индивидуального плана проведения профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий, а также плана социальной и психологической адаптации.

Ключевым звеном при этом служит врач-гериатр, который осуществляет взаимодействие с рядом других специалистов в целях своевременной диагностики и оценки риска развития осложнений, связанных с основным и сопут-

ствующими заболеваниями. Для качественной оценки и коррекции психоэмоционального состояния, нарушений коммуникативной сферы, ограничения физической активности, коррекции нарушений бытовых и профессиональных навыков пациентов определена необходимость взаимодействия врача-гериатра с работниками, имеющими высшее немедицинское образование: логопедами, медицинскими психологами, инструкторами-методистами по лечебной физкультуре.

В соответствии с приказом Минздрава России РФ №869н от 26.10.2017 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения» предусмотрен особый подход к обследованию пожилых, профилактическому консультированию при выявлении возраст-ассоциированных заболеваний (гериатрических синдромов), а также реализация индивидуального подхода при проведении профилактических и реабилитационных мероприятий.

Одна из наиболее актуальных проблем в настоящее время — обеспечение организационно-методического руководства и координация деятельности медицинских организаций и социальных служб по вопросам оказания медико-социальной помощи людям пожилого и старческого возраста.

Цель

С учётом сказанного цель исследования заключалась в обосновании и разработке структурно-функциональной модели регионального (областного либо межобластного) гериатрического центра для дальнейшего совершенствования медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование проведено в Московской области — субъекте Российской Федерации, расположенном в Центральном Федеральном округе, в 2020–2021 гг. Численность населения Московской области по данным Росстата на 01.01.2020 составляла 7599, 6 тыс. человек. Плотность населения 171,4 человека на 1 км². В городах или посёлках городского типа живёт большинство населения — 80,8%. За период 2013–2019 гг. численность населения старше трудоспособного возраста в Московской области увеличилась с 1686,1 до 1905,0 тыс. человек, или на 13%.

С использованием специально разработанной анкеты изучали мнение людей пожилого и старческого возраста о получаемой

медико-социальной помощи. Анкета состояла из 53 вопросов и 217 их градаций, включала паспортную часть, медико-социальную характеристику респондента и блок вопросов, касающийся мнения анкетированных об удовлетворённости качеством оказываемой медико-социальной помощи.

Было проведено анкетирование среди 456 жителей Московской области пожилого и старческого возраста. Все респонденты во время проведения анкетирования были пациентами Московского областного госпиталя ветеранов войн.

Анализ полученных данных проводили на основе описательной статистики (расчёт относительных величин), метода сравнения обобщённых величин (оценка достоверности разности относительных величин) и метода оценки влияния факторов и условий их применения (корреляционный анализ), с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и Statistica 10 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

Как показали результаты социологического опроса жителей Московской области пожилого и старческого возраста, в регионе существует ряд не до конца решённых проблем в плане оказания им медико-социальной помощи. Так, при ответе на вопрос «Устраивает ли вас качество медицинской помощи?» только 47,5% респондентов ответили положительно (при этом ответили, что полностью устраивает 23,3%, скорее устраивает, чем нет, — 24,2%). Несколько меньшая часть опрошенных (41,6%) дали отрицательный ответ (в том числе 21,4% опрошенных определённо не устраивает качество медицинской помощи, а 20,2% — скорее не устраивает). Затруднились ответить на данный вопрос 10,9% респондентов.

Изучение мнения респондентов о качестве оказываемой им социальной помощи показало, что лишь половина (50,4%) лиц пожилого и старческого возраста оценили положительно данный вид помощи (как хорошее — 15,4%, как удовлетворительное — 35%). Остальные опрошенные дали отрицательный ответ, причём ни один респондент не затруднился ответить на этот вопрос. Следует отметить, что количество отрицательных ответов коррелировало с увеличением возраста, коэффициент корреляции составил –0,52.

В 83,7% случаев респонденты сообщили, что им труднодоступны или недоступны некоторые объекты социальной инфраструктуры, в том числе медицинские организации (на это

указали 16,3% опрошенных), спортивные объекты (14,3%), государственные и муниципальные учреждения (12,7%), учреждения культуры и досуга (10,8%), общественные и благотворительные организации, оказывающие помощь инвалидам (8,8%), а также отдельные магазины и аптеки (4,4%).

Значительные трудности у людей пожилого и старческого возраста вызывает также реализация индивидуальных программ реабилитации. Серьёзной проблемой названа необходимость обращения за каждым мероприятием по индивидуальным программам реабилитации в разные организации и ведомства, в связи с чем они проводились не в полном объёме. Данные обстоятельства подчёркивают важность организации юридической поддержки в рамках оказания медико-социальной помощи.

На вопрос «Знаете ли вы нормативные правовые документы, защищающие ваши права?» более половины опрошенных (56,7%) ответили, что таких знаний у них недостаточно, 35,3% затруднились ответить и только 8,0% считали, что знают их в полной мере.

Всё перечисленное свидетельствует о необходимости поиска новых путей совершенствования оказываемой на региональном уровне медико-социальной помощи населению пожилого и старческого возраста. Считаем, что решению выявленных в ходе исследования проблем с доступностью отдельных объектов социальной инфраструктуры, включая медицинские организации, особенно в которых оказывают специализированную медицинскую помощь, с реализацией индивидуальных программ реабилитации, с получением юридической и психологической помощи и консультирования может способствовать реорганизация медико-социального обеспечения людей пожилого и старческого возраста на базе создаваемых региональных гериатрических центров.

Представленная в статье модель регионального гериатрического центра может быть положена в основу организации межведомственного взаимодействия на региональном уровне и служить дополнением к существующей системе гериатрических участков и центров оказания стационарной медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста.

Основная цель регионального гериатрического центра — обеспечение организационно-методического руководства деятельностью медицинских организаций и социальных служб по вопросам оказания медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста. К решению других вопросов, связанных с вы-

полнением поставленных перед центром задач, могут быть привлечены территориальные органы и учреждения социальной защиты населения, общественные и религиозные организации.

Основные структурно-функциональные единицы регионального гериатрического центра представлены блоками:

- организации и оказания медицинской помощи;
- организации и оказания социальной помощи;
- оказания юридической помощи и консультирования;
- организации психологических консультаций;
- мониторинга и организационно-методической работы;
- блоков информационного и научного взаимодействия.

Приоритетные задачи центра следующие.

1. Мониторинг состояния здоровья людей пожилого и старческого возраста, потребности их в медицинской и медико-социальной помощи на основе моделирования и прогнозирования уровня заболеваемости и потребности в медицинской помощи.

2. Комплексный анализ деятельности медицинских организаций по оказанию лечебно-диагностической и реабилитационной помощи населению старших возрастных групп и лицам с признаками преждевременного старения организма.

3. Мониторинг выполнения государственных гарантий в системе здравоохранения, в том числе льгот по медицинскому и лекарственному обеспечению, отдельным видам протезирования.

4. Оказание консультативной, лечебно-профилактической и реабилитационной помощи населению старших возрастных групп и лицам с признаками преждевременного старения, внедрение в практику современных методов диагностики, лечения и реабилитации, адаптированных к применению у пожилых больных и лиц с признаками преждевременного старения. Оказание организационно-методической и практической помощи медицинским организациям и специалистам общей лечебной сети по вопросам гериатрии.

5. Взаимодействие в пределах компетенции с другими медицинскими организациями, страховыми медицинскими организациями, территориальными органами Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Таблица 1. Структурно-функциональная модель территориального гериатрического центра

Региональный гериатрический центр	
Функциональные единицы	Задачи, выполняемые функциональной единицей
Блок организации и оказания медицинской помощи	Оказание медицинской помощи. Проведение диспансерного наблюдения. Организация дистанционного и долгосрочного наблюдения за пациентами пожилого и старческого возраста
Блок организации и оказания социальной помощи	Организация консультирования в очном и дистанционном формате. Взаимодействие с органами социальной защиты по системе «одного окна»
Блок оказания юридической помощи и консультирования	Организация консультирования по юридическим вопросам в очном и дистанционном формате. Представительство интересов людей пожилого и старческого возраста по вопросам защиты их прав на медицинскую помощь, оформления инвалидности, реализации индивидуальных программ реабилитации. Мониторинг выполнения государственных гарантий в системе здравоохранения, в том числе льгот по медицинскому и лекарственному обеспечению, отдельным видам протезирования
Блок организации психологических консультаций	Организация психологических консультаций в очном и дистанционном формате
Блок мониторинга и организационно-методической работы	Ведение базы данных о людях, нуждающихся в дистанционном консультировании. Организация школ для пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и членов их семей и контроль их деятельности. Ведение реестра населения с определением группы риска. Контроль качества диспансерного наблюдения. Мониторинг состояния здоровья людей пожилого и старческого возраста, потребности их в медицинской и медико-социальной помощи. Комплексный анализ деятельности медицинских организаций по вопросам оказания помощи лицам пожилого и старческого возраста
Научный блок	Разработка новых технологий оказания медико-социальной помощи населению старших возрастных групп. Проведение и анализ результатов социологических исследований. Мониторинг медицинской активности и факторов, влияющих на неё
Блок информационного взаимодействия	Накопление и хранение данных мониторинга здоровья населения старших возрастных групп и факторов, его формирующих. Информационное взаимодействие с другими организациями (медицинскими, социальными, юридическими, органами власти и т.д.) по вопросам организации медико-социальной помощи людям пожилого и старческого возраста

Обеспечение взаимодействия с органами и учреждениями социальной защиты населения Московской области при решении медико-социальных вопросов.

6. Проведение санитарно-просветительной работы, содействие в социально-психологической адаптации пожилым, обучение навыкам ухода за ними, организация и ведение школ для пациентов, а также для людей, фактически осуществляющих уход за ними.

7. Внедрение в деятельность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гериатрия», современных информационных технологий по контролю состояния здоровья граждан пожилого и старческого возраста.

8. Представляется целесообразным рассматривать региональный гериатрический центр как головную организацию, осуществляющую методическую поддержку и контроль над гериатрическими центрами, организованными на функциональной основе на базе медицинских организаций: городских поликлиник, го-

родских, участковых и центральных районных больниц. Гериатрические центры должны осуществлять свои функции на закреплённой за ними территории без организации научного и организационно-методического блока, функции которых полностью возлагаются на региональный гериатрический центр.

Структурно-функциональная модель регионального гериатрического центра представлена в табл. 1.

Снижение факторной нагрузки на организм людей пожилого и старческого возраста возможно только при активном взаимном сотрудничестве пациента и медицинской организации. Такое взаимодействие целесообразно организовать с использованием не только традиционных контактов в виде визитов в медицинские организации, но и с применением современных информационных технологий. Так, практически полный охват населения телефонной связью даёт возможность осуществлять контакты с нужной периодичностью посредством контакт-центра с фиксацией получен-

ной информации, учётом её в процессе расчёта индивидуального риска и передачи обобщённой информации к врачу, непосредственно осуществляющему медицинское наблюдение. Целесообразно использовать в процессе анализа поступающей информации элементы искусственного интеллекта.

Обратным направлением потока информации должно стать формирование индивидуальных рекомендаций. Формат общения пациента с медицинскими работниками должен быть избираемым по желанию самого пациента. При нежелании или технической невозможности использования электронных каналов коммуникаций пациенту должна быть предоставлена возможность использовать традиционные и удобные ему варианты общения. Следует отметить, что использование данной технологии очень важно при осуществлении медицинского наблюдения за маломобильными пациентами. Часть диагностической информации можно получать автоматически при использовании мобильных диагностических аппаратов с возможностью передачи информации непосредственно в медицинскую организацию.

Успешное внедрение современных технологий здоровьесбережения возможно только при положительном к ним отношении со стороны населения пожилого и старческого возраста. С учётом достаточно высокого уровня образования обследованного контингента (по данным анкетирования, 53,5% респондентов имели высшее и среднее специальное образование) перспективно восприятие им принципов сохранения здоровья и понимание первостепенной важности образа жизни как фактора, формирующего здоровье. Для этого следует повысить уровень информационной поддержки населения пожилого и старческого возраста путём создания доступных информационных ресурсов, в том числе с использованием интерактивного режима общения. В качестве технологического решения можно предложить использование как традиционных очных консультаций, в том числе и с использованием телефонной связи, так и адресной рассылки рекомендаций по итогам дистанционного наблюдения.

Выводы

1. Одним из возможных направлений совершенствования медико-социального обеспечения людей пожилого и старческого возраста, а также решения выявленных в ходе исследования проблем с доступностью медицинских организаций, реализацией индивидуальных программ реабилитации, получением юри-

дической и психологической помощи служит организация региональных (областных и меж-областных) гериатрических центров.

2. Основные структурно-функциональные единицы регионального гериатрического центра представлены блоками: организации и оказания медицинской помощи; организации и оказания социальной помощи; оказания юридической помощи и консультирования; организации психологических консультаций; мониторинга и организационно-методической работы; блоков информационного и научного взаимодействия.

3. С позиции совершенствования медико-социального обеспечения населения пожилого и старческого возраста основная задача регионального гериатрического центра — обеспечение организационно-методического руководства деятельностью медицинских организаций и социальных служб региона по вопросам её оказания.

Участие авторов. Ю.В.Л. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материалов; А.В.Ш. — обзор литературы, анализ полученных данных по материалам анкетирования, написание текста; О.Е.К. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материалов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимова О.В. Особенности нормативно-правового регулирования медико-социальной помощи пожилым людям в Российской Федерации. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018;8(3):122–123. [Akimova OV. Peculiarities of the normative-legal regulation of medical and social assistance to the elderly in the Russian Federation. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2018;8(3):122–123. (In Russ.)]

2. Гармаева А.Б., Сененко А.Ш. Организация межведомственного взаимодействия при оказании медицинской и социальной помощи гражданам пожилого и старческого возраста. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(1):3. [Garmaeva AB, Senenko ASH. Developing interagency cooperation to provide social and health care to the older adults. Analytical overview. *Social aspects of public health*. 2020;66(1):3. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-1-3.

3. Сквирская Г.П., Сон И.М., Сененко А.Ш. Шляфер С.И., Гажева А.В., Леонов С.А., Горшунуова Н.К. Отделение медико-социальной помощи взрослому населению и отделение по уходу: концепция и принципы организации. *Менеджер здравоохранения*. 2018;(1):27–34. [Skvirskaya GP, Son IM, Senenko ASH, Shlyafers SI, Gazheva AV, Leonov SA, Gorshunova NK. The department

of medical and social assistance to the adult population and the department of nursing: the concept and principles of organization. *Menedzher zdavookhraneniya*. 2018;(1):27–34. (In Russ.)]

4. Гармаева А.Б., Сененко А.Ш. Отделения медико-социальной помощи как компонент интегрированной помощи гражданам старше трудоспособного возраста. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2020;(1):196–197. [Garmaeva AB, Senenko AS. Medical and social care departments as a component of integrated care for citizens over working age. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020;(1):196–197. (In Russ.)]

5. Фирсов М.В., Вдовина М.В. Социальная помощь в условиях старения населения: сравнительный анализ отечественного и зарубежного опыта. *Социальная политика и социология*. 2021;20(3):165–172. [Firsov MV, Vdovina MV. Social assistance in the conditions of population aging: a comparative analysis of domestic and foreign experience. *Sotsialnaya politika i sotsiologiya*. 2021;20(3):165–172. (In Russ.)] DOI: 10.17922/2071-3665-2021-20-3-165-172.

6. Жабоева С.Л., Шулаев А.В., Радченко О.Р., Уразманов А.Р. Качество жизни пациентов с возраст-ассоциированными состояниями. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5-2):15–16. [Zhaboeva SL, Shulaev AV, Radchenko OR, Urazmanov AR. Quality of life of patients with age-associated conditions. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;23(5-2):15–16. (In Russ.)]

7. Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Совершенствование медико-социальной помощи лицам пожилого возраста. *Авиценна*. 2018;(15):25–28. [Memetov SS, Sharkunov NP. Improvement of medical and social assistance to agricultural persons. *Avitsenna*. 2018;(15):25–28. (In Russ.)]

8. Никитин О.А., Осокин Д.О., Романчук П.И. Опыт ГУЗ «Гериатрический научно-практический центр» Самарской области в повышении качества оказания

медицинской помощи пожилым гражданам и инвалидам региона. *Российский семейный врач*. 2010;(3):42–44. [Nikitin OA, Osokin DO, Romanchuk PI. The experience of the State Health Institution “Geriatric Research and Practical Center” of the Samara Region in improving the quality of medical care for the elderly and disabled in the region. *Russian family doctor*. 2010;(3):42–44. (In Russ.)]

9. Сененко А.Ш., Кайгородова Т.В., Гармаева А.Б. Организация медицинской и социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста в мире. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(1):8. [Senenko AS, Kaygorodova TV, Garmaeva AB. Organization of medical and social care for the elderly and the elderly in the world. Analytical review. *Social aspects of public health*. 2021;67(1):8. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-1-8.

10. Кириченко Н.В., Баклушина Е.К., Моисеев Д.И., Пайкова А.С. Состояние и проблемы организации гериатрической помощи в регионе со «старой» возрастной структурой населения (на примере Ивановской области). *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018;23(2):6–10. [Kirichenko NV, Baklushina EK, Moiseev DV, Paikova AS. State and problems of geriatric care organization in the region with “old” age structure of the population (by the example of Ivanovo region). *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2018;23(2):6–10. (In Russ.)]

11. Приказ Минздрава РФ от 29.01.2016 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “гериатрия”». <https://docs.cntd.ru/document/420339190> (дата обращения: 21.11.2021). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 29, 2016 «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of “geriatrics”». <https://docs.cntd.ru/document/420339190> (access date: 21.11.2021). (In Russ.)]

Сведения об авторах

Линниченко Юрий Валентинович, директор Консультативно-диагностического центра ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; luva31@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0769-6605>

Шулаев Алексей Владимирович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. общей гигиены, проректор по региональному развитию здравоохранения, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; shulaev8@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2073-2538>

Коновалов Олег Евгеньевич, докт. мед. наук, проф., каф. общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; konovarov_oe@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

Author details

Yuri V. Linichenko, Director, Consultative and Diagnostic Center, Peoples' Friendship University of Russia; luva31@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0769-6605>

Aleksey V. Shulaev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of general hygiene, Pro-rector Kazan State Medical University; shulaev8@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2073-2538>

Oleg E. Konovarov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of public Health, Healthcare and Hygiene of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; konovarov_oe@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1974-9882>

Особенности формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у сотрудников медицинских организаций в период распространения COVID-19

М.Н. Садыков¹, В.Б. Зиятдинов², И.Д. Решетникова^{2,3*},
Н.М. Хакимов⁴, Д.В. Лопушов^{4,5}, Г.Ш. Исаева^{2,4}

¹Министерство здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, Россия;

²Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии, г. Казань, Россия;

³Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского
(Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия;

⁴Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

⁵Казанская государственная медицинская академия — филиал
Российской медицинской академии последипломного
образования, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Продолжающаяся пандемия COVID-19 диктует настоятельную необходимость в проведении мониторинга коллективного иммунитета среди медицинских работников, как группы высокого риска заражения.

Цель. Определение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у сотрудников медицинских организаций в период второго пика COVID-19 с августа по ноябрь 2020 г.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 15 158 медицинских работников из 91 муниципальной медицинской организации Республики Татарстан. Возраст обследованных варьировал от 18 до 74 лет, средний возраст составил $45,48 \pm 0,1016$ года. Преобладали женщины (13 627 человек; $89,87 \pm 0,258\%$). Тестирование на наличие суммарных антител (иммуноглобулинов классов G, A и M) к SARS-CoV-2 проведено однократно методом усиленной хемилюминесценции. Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики и корреляционного анализа по методу Пирсона с использованием MS Excel и WinPepi.

Результаты. Серопревалентность к SARS-CoV-2 у медицинского персонала составила $35,23 \pm 0,388\%$. Отмечены нарастание доли лиц с антителами ($с 27,44 \pm 0,265\%$ в августе до $57,91 \pm 0,499\%$ в ноябре) и увеличение среднегеометрического титра суммарных антител (иммуноглобулинов классов A, M и G) с $84,43$ в августе до $101,09$ в ноябре 2020 г. Доля лиц с антителами возрастала с увеличением возраста от 18 до 59 лет и снижалась в группе 60–70 лет. Наибольшая доля серопозитивных к SARS-CoV-2 обнаружена у младшего ($42,01 \pm 1,384\%$) и среднего ($37,5 \pm 0,527\%$) медицинского персонала госпиталей для больных COVID-19 и станций скорой и неотложной помощи. Среди серопозитивных к вирусу SARS-CoV-2 доля бессимптомных форм инфекции составила $84,97 \pm 0,498\%$. В соответствии с уровнем серопревалентности муниципальные районы Республики Татарстан были разделены на группы: умеренный уровень — $8,9–39,0$, средний — $42,9–49,6$, высокий — $53,1–64,4$.

Вывод. Выявлен рост серопревалентности к SARS-CoV-2 среди медицинских работников Республики Татарстан с августа по ноябрь 2020 г. в период второго пика COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, серопревалентность, медицинские работники, Республика Татарстан.

*Для переписки: reshira@mail.ru

Поступила 20.04.2021; принята в печать 31.08.2021;
опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: reshira@mail.ru

Submitted 20.04.2021; accepted 31.08.2021;
published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Садыков М.Н., Зиятдинов В.Б., Решетникова И.Д., Хакимов Н.М., Лопушов Д.В., Исаева Г.Ш. Особенности формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у сотрудников медицинских организаций в период распространения COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):285–295. DOI: 10.17816/KMJ2022-285.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-285

Features of the population immunity to SARS-CoV-2 development in staff members of medical organizations during the spread of COVID-19

M.N. Sadikov¹, V.B. Ziatdinov², I.D. Reshetnikova^{2,3*}, N.M. Khakimov⁴, D.V. Lopushov^{4,5}, G.Sh. Isaeva^{2,4}

¹Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

²Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

³Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Kazan, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁵Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia

Abstract

Background. The ongoing COVID-19 pandemic generates the urgent need of monitoring the herd immunity among healthcare workers as a high-risk group for infection.

Aim. Determining the level and structure of population immunity to SARS-CoV-2 in the medical workers during the second peak of COVID-19 from August to November 2020.

Material and methods. The study involved 15,158 medical workers from 91 medical organizations of the Republic of Tatarstan. The age of the examined staff members varied from 18 to 74 years, the average age was 45.48 ± 0.1016 years, most of them were women (13 627, 89.87 $\pm$ 0.258%). Testing for the presence of total antibodies (immunoglobulin classes G, A and M) to SARS-CoV-2 was performed once by the enhanced chemiluminescence method. Statistical processing was carried out by methods of variation statistics and correlation analysis according to the Pearson method using MS Excel and WinPepi.

Results. Seroprevalence to SARS-CoV-2 in medical workers was 35.23 $\pm$ 0.388%. An increase in seropositive individuals level from 27.44 $\pm$ 0.265% in August to 57.91 $\pm$ 0.499% in November and an increase in the average geometric mean titer of total antibodies (immunoglobulin classes A, M, G) from 84.43 in August to 101.09 in November 2020 were detected. The level of individuals with antibodies increased with age from 18 to 59 years and decreased in group of 60–70 years. The largest proportion of seropositive to SARS-CoV-2 individuals was found among junior (42.01 $\pm$ 1.384%) and middle grade (37.5 $\pm$ 0.527%) medical staff of hospitals for patients with COVID-19, ambulance and emergency stations. Among the seropositive to the SARS-CoV-2 workers the proportion of asymptomatic forms of infection was 84.97 $\pm$ 0.498%. According to the level of seroprevalence, municipal districts of the Republic of Tatarstan were divided into three groups: moderate — 8.9–39.0; average — 42.9–49.6, high level — 53.1–64.4.

Conclusion. An increase in seroprevalence to SARS-CoV-2 was revealed among medical workers of the Republic of Tatarstan from August to November 2020 during the second peak of COVID-19.

Keywords: COVID-19, seroprevalence, medical workers, Republic of Tatarstan.

For citation: Sadikov MN, Ziatdinov VB, Reshetnikova ID, Khakimov NM, Lopushov DV, Isaeva GSh. Features of the population immunity to SARS-CoV-2 development in staff members of medical organizations during the spread of COVID-19. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(2):285–295. DOI: 10.17816/KMJ2022-285.

Актуальность

С первых дней начала эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Китае появились сообщения о случаях внутрибольничного инфицирования SARS-CoV-2, в том числе и среди медицинских работников (МР) [1, 2]. Высокая заболеваемость среди МР зарегистрирована в Италии во время эпидемии COVID-19 в апреле-мае 2020 г. [3]. Исследования напряжённости гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди МР, имеющих гораздо большую вероятность встречи с вирусом, чем население

в среднем, немногочисленны, противоречивы и приобретают особую важность.

По данным китайских коллег, случаи COVID-19 у МР внесли существенный вклад в заболеваемость. В 422 медицинских учреждениях с начала эпидемии по состоянию на 11.02.2020 выявлено 1716 лабораторно подтверждённых случаев среди МР (из них 5 летальных): в Ухане — 64,0%, в провинции Хубей — 23,3%, в остальных провинциях КНР — 12,7% [4]. По оценке исследователей из КНР, при обследовании 19 555 МР специфиче-

ские иммуноглобулины (Ig) класса G к SARS-CoV-2 обнаружены только у 4,0% [5].

Данные изучения напряжённости иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у МР одного из госпиталей в Милане (Италия) в первой половине апреля 2020 г. показали, что антитела IgG были выявлены у 7,4% обследованных, а IgM — у 14,4% [6]. При оценке степени распространённости новой коронавирусной инфекции многие исследователи применяют термин «серопревалентность» (то есть доля людей в популяции, выработавших антитела к вирусу).

Об уровне серопревалентности среди работников здравоохранения в Российской Федерации в первую волну эпидемии можно судить по результатам проведения широкомасштабного проекта Роспотребнадзора по изучению популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации: в Санкт-Петербурге данный показатель составил 27,1% [7], в Ленинградской области — 18,1% [8], в Саратовской области — 11,6% [9], в Тюменской области — 16,1% [10], а в Хабаровском крае — 18,9% [11].

Продолжающаяся пандемия COVID-19 диктует настоятельную необходимость в получении новой сероэпидемиологической информации [12]. Актуален мониторинг динамики уровня серопревалентности для оценки уровня коллективного иммунитета к новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди МР, как группы высокого риска заражения, нужно тестирование на антитела к SARS-CoV-2 среди различных категорий МР. Проведение подобных исследований необходимо в целях выявления частоты распространения COVID-19 в учреждениях здравоохранения, бессимптомных форм болезни, установления факта перенесённой ранее инфекции [12].

В период второго пика распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 Министерством здравоохранения Республики Татарстан инициирован масштабный серологический мониторинг к коронавирусу SARS-CoV-2 среди работников здравоохранения.

Цель

Цель исследования — определение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинского персонала Республики Татарстан в период с августа по ноябрь 2020 г.

Материал и методы исследования

Мониторинг проводили с учётом протокола, рекомендованного Всемирной органи-

зацией здравоохранения и использованного в рамках проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации [13, 14]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (протокол №2 от 26.08.2020).

Анкета, использованная в исследовании, включала следующие разделы: паспортные данные, место работы, должность; клинические данные — наличие симптомов острого респираторного заболевания в день обследования, результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS CoV-2, данные о диагнозе COVID-19, для лиц с подтверждённым диагнозом COVID-19 — дата появления симптомов острого респираторного заболевания, анализ на COVID-19 (ПЦР или иммуноферментный анализ); наличие хронических заболеваний; эпидемиологический анамнез (предполагаемое место заражения COVID-19, контакты с больными COVID-19 в семье или на работе, выезд из страны или в другие регионы РФ за последние 3 мес).

Отбор участников исследования проводили методом случайных чисел. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. В исследование были включены МР, не переболевшие, переболевшие новой коронавирусной инфекцией по данным регистра больных, имеющие лабораторное подтверждение (U07.1), или с диагнозом, установленным по данным компьютерной томографии (U07.2), и не имеющие документального подтверждения факта перенесённого заболевания, в том числе перенёвшие острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) в сезон осень — весна 2020 г.

В исследовании приняли участие 15 158 МР из 91 медицинской организации Республики Татарстан. Возраст обследованных МР варьировал от 18 до 74 лет, средний возраст составил $45,5 \pm 0,1$ года. МР в возрасте 30–59 лет составили $73,2 \pm 0,4\%$.

Среди обследованных контингентов преобладали женщины (13 627 человек, $89,9 \pm 0,3\%$).

Забор образцов крови у каждого МР Республики Татарстан проводили однократно с 24 августа по 30 ноября 2020 г. Тестировали на наличие общих антител (IgG, IgA и IgM) к коронавирусу SARS-CoV-2 методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе VITROS 3600 с использованием тест-систем VITROS Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack

Таблица 1. Серопревалентность к SARS-CoV-2 медицинских работников разных возрастных групп Республики Татарстан в период с августа по ноябрь 2020 г.

Возрастная группа, годы	Позитивны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Негативны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Серопревалентность, % (М±m)
18–19	10	19	34,5±8,83
20–29	670	1258	34,8±1,08
30–39	1048	1951	34,9±0,87
40–49	1381	2610	34,6±0,75
50–59	1553	2560	37,8±0,76
60–69	603	1264	32,3±1,08
70+	75	156	32,5±3,08
Итого	5340	9818	35,2±0,39

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

в лабораториях Городской клинической больницы №7 (2664 человека.) и Республиканской клинической инфекционной больницы (12 494 человека).

Для определения доли бессимптомных форм среди серопозитивных к SARS-CoV-2 придерживались методики, которая применялась в рамках проведения широкомасштабного проекта Роспотребнадзора по изучению особенностей формирования серопревалентности у населения Российской Федерации [14]. Среди серопозитивных определяли долю лиц, у которых отсутствовал хотя бы один признак: диагноз COVID-19 либо положительный результат ПЦР, либо симптомы ОРВИ.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью статистического пакета Excel и программного продукта WinPeri (версия 11.65). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $p \leq 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона.

Результаты

Уровень серопревалентности возрастных групп от 18 до 49 лет был практически одинаковым в диапазоне 34,4–34,9% и имел тенденцию к увеличению (темп прироста 1,813%) с увеличением возраста от 18 до 59 лет с последующим снижением (темп снижения –7,741%) в группе 60–70 лет. Наибольший уровень серопревалентности отмечен в возрасте 50–59 лет, он значительно превышал ($p < 0,05$) уровень серопревалентности в группах 20–29, 30–39, 40–49 и 60–69 лет (табл. 1).

Установлены гендерные различия в серопозитивности: среди женщин доля серопозитивных была достоверно больше (4849 человек,

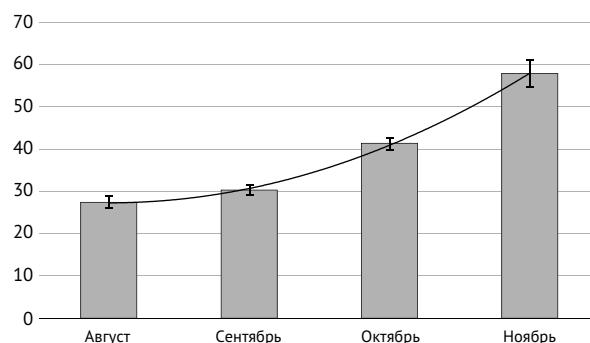


Рис. 1. Динамика уровней серопревалентности с августа по ноябрь 2020 г. среди работников медицинских организаций муниципальной собственности Республики Татарстан; по оси ординат — серопревалентность (%), по оси абсцисс — месяцы

35,6±0,41%), чем среди мужчин (491 человек, 32,0±1,19%); $p=0,0047$.

Серопревалентность к SARS-CoV-2 среди МР различных медицинских организаций Республики Татарстан за анализируемый период составила в среднем 35,23±0,39%. Отмечено статистически достоверное нарастание уровня серопозитивных лиц от 27,4±0,26% в августе, 30,3% в сентябре ($p < 0,01$), 41,4% в октябре ($p < 0,001$) до 57,9±0,49% в ноябре ($p < 0,001$), а также достоверное увеличение среднегеометрического титра суммарных антител (IgA, М и G) с 84,43 в августе, 97,57 в сентябре, 94,57 в октябре до 101,09 в ноябре 2020 г. ($p < 0,001$ во всех сравниваемых группах) (рис. 1, 2).

Корреляционный анализ показал наличие средней (умеренной) прямой корреляционной связи между серопревалентностью (%) и напряжённостью иммунитета (среднегеометрическим титром антител) (0,523, $p < 0,01$) (рис. 3).

Нарастание уровня серопозитивных лиц среди МР и увеличение среднегеометрического титра суммарных антител свидетельствуют

Таблица 2. Уровень серопревалентности среди различных категорий медицинских работников Республики Татарстан с августа по ноябрь 2020 г.

Профессиональная группа	Позитивны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Негативны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Доля серопозитивных, %
Врачи	949	2165	30,5±0,83
Средний медперсонал	3166	5276	37,5±0,53
Младший медперсонал	534	737	42,0±1,38
Руководители	14	29	32,6±7,15
Прочие	677	1611	29,6±0,95
Всего обследованы	5340	9818	35,2±0,39

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

о формировании как индивидуального иммунитета к коронавирусу SARS-CoV-2, так и популяционного иммунитета в изучаемой когорте.

Увеличение доли серопозитивных лиц и среднегеометрического титра антител происходило на фоне увеличения заболеваемости COVID-19 в Республике Татарстан (899 случаев — в августе, 721 — в сентябре, 1222 — в октябре, 2008 — в ноябре, 2950 — в декабре) [15].

Районы РТ по достоверности различий в серопревалентности МР были разделены на три группы: умеренный, средний и высокий уровни (рис. 4).

Уровень серопревалентности умеренный (8,9–39,0) — Агрызский, Бавлинский, Лениногорский, Аксубаевский, Азнакаевский, Чистопольский, Буинский, Тетюшский районы, Казань, Дрожжановский, Балтасинский, Мензелинский, Нижнекамский, Альметьевский, Зеленодольский, Пестречинский, Кукморский, Атнинский, Сабинский, Лаишевский районы. *Уровень серопревалентности средний* (42,9–49,6) — Бугульминский, Сармановский, Нурлатский, Камско-Устьинский, Ютазинский, Черемшанский районы. *Уровень серопревалентности высокий* (53,1–64,4) — Тукаевский район, Набережные Челны, Муслюмовский и Арский районы.

Различия могут быть обусловлены неравномерностью течения эпидемического процесса в разных районах Республики Татарстан.

Наибольшие уровни серопозитивности к SARS-CoV-2 были обнаружены у младшего (42,01±1,38) и среднего (37,5±0,53) медицинского персонала, они были достоверно выше, чем у врачей ($p < 0,001$) и прочих категорий МР ($p < 0,001$) (табл. 2).

Наибольшая доля серопозитивных к SARS-CoV-2 выявлена среди медицинского персонала госпиталей для больных COVID-19. На втором месте были МР станций скорой и неотложной помощи, на третьем — МР стационаров неин-

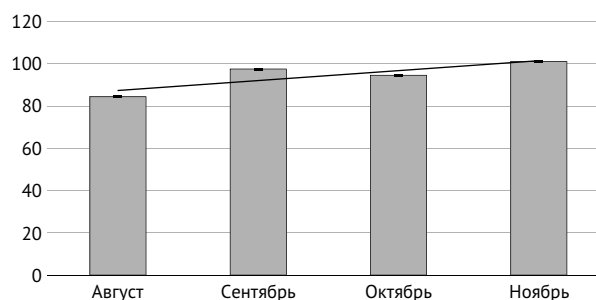


Рис. 2. Динамика среднегеометрического титра антител с августа по ноябрь 2020 г. среди серопозитивных работников медицинских организаций муниципальной собственности Республики Татарстан; по оси ординат — среднегеометрический титр антител, по оси абсцисс — месяцы

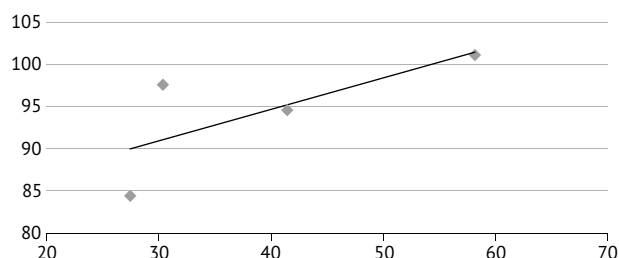


Рис. 3. Корреляционная связь между серопревалентностью и напряжённостью иммунитета к SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций муниципальной собственности Республики Татарстан (метод — по Пирсону); по оси ординат — среднегеометрический титр антител, по оси абсцисс — серопревалентность (%)

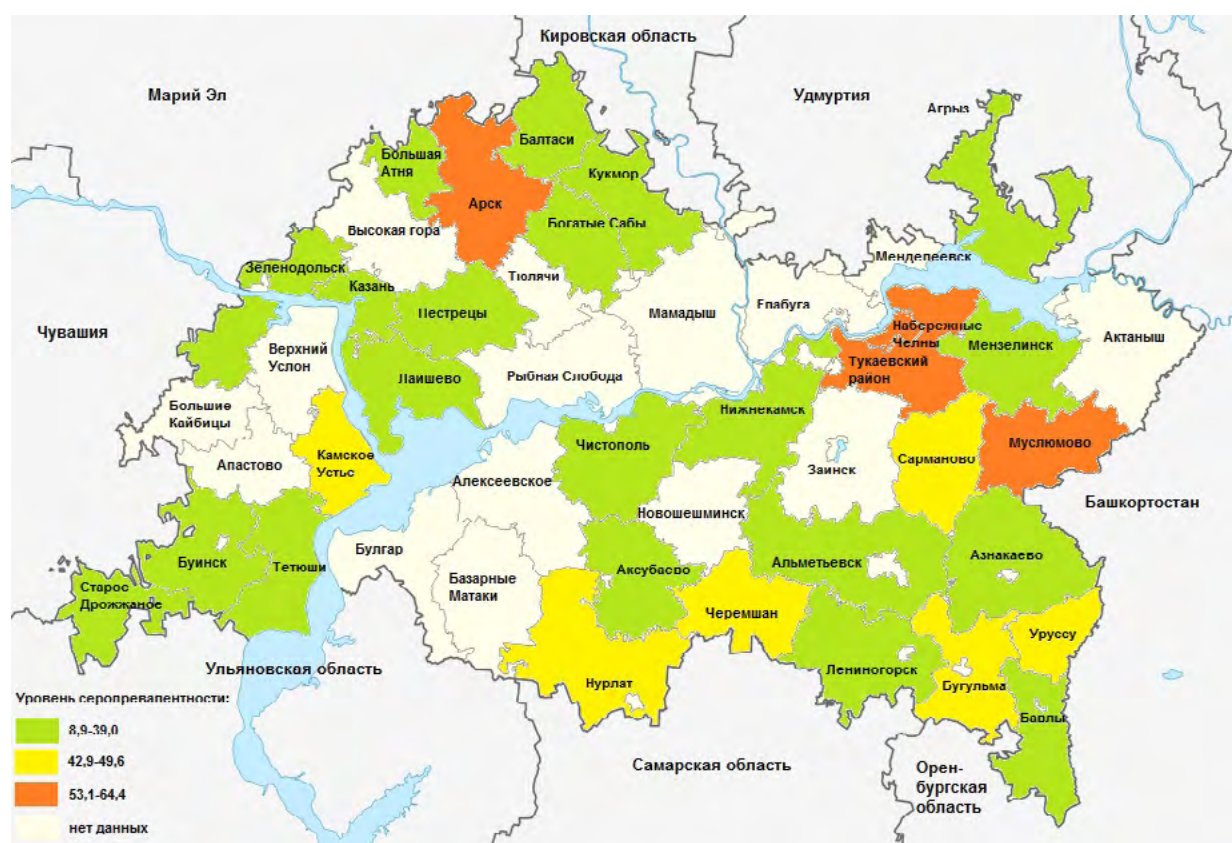
фекционного профиля и амбулаторно-поликлинических учреждений. Наименьшие показатели серопревалентности обнаружены среди МР стационаров инфекционного профиля; возможно, это связано с большей осторожностью МР инфекционных стационаров (табл. 3).

Среди серопозитивных к вирусу SARS-CoV-2 МР Республики Татарстан за исследуемый период доля бессимптомных форм инфекции составила $84,97 \pm 0,5\%$ и была достоверно выше у МР 20–29 и 30–39 лет по сравнению с лицами 40–49 лет ($p < 0,05$), 50–59 лет ($p < 0,001$), 60–69 лет ($p < 0,001$), 70 лет и старше ($p < 0,05$). В возраст-

Таблица 3. Уровень серопревалентности среди медицинских работников в различных типах медицинских организаций Республики Татарстан в августе — ноябре 2020 г.

Тип медицинской организации	Позитивны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Негативны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Доля серопозитивных, %
Стационары неинфекционного профиля	4200	8255	33,7±0,42
Стационары инфекционного профиля	20	81	19,8±3,97
Госпитали для больных COVID-19	522	490	51,6±1,57
Станции скорой медицинской помощи	329	396	45,4±1,84
Амбулаторно-поликлинические учреждения	271	599	31,2±1,57
Итого	5342	9821	35,2±0,39

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

**Рис. 4.** Серопревалентность к SARS-CoV-2 медицинских работников муниципальных районов Республики Татарстан с августа по ноябрь 2020 г.

ной группе 40–49 лет доля бессимптомных форм COVID-19 была достоверно выше, чем в группе 50–59 и 60–69 лет ($p < 0,05$). Выявлена практически линейная зависимость между увеличением возраста и уменьшением доли лиц с бессимптомными формами COVID-19 ($p < 0,05$) (рис. 5).

Группа МР, указавших на наличие каких-либо клинических симптомов перенесённого COVID-19, составила 868 человек (16,3%). Доля серонегативных лиц среди МР, перенёсших COVID-19, была достоверно ниже в возрастных

группах 60–69 лет и 50–59 лет по сравнению с группами 18–29 лет и 30–39 лет ($p < 0,05$; табл. 4).

У МР, перенёсших COVID-19, антитела в плазме крови обнаружены у 775 из 868 человек, $89,3 \pm 1,05\%$. Количество серонегативных в когорте МР, перенёсших COVID-19, составило 93 из 868 человек, $10,7 \pm 3,2\%$.

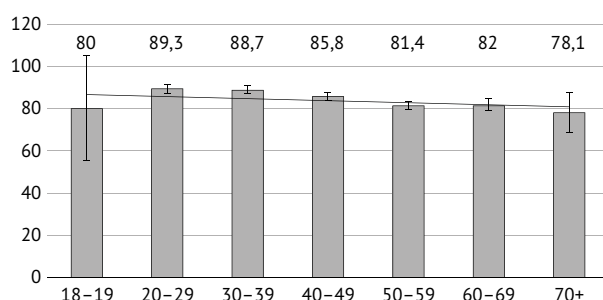
Обсуждение

Результаты проведённого исследования показали, что серопревалентность к SARS-CoV-2 среди МР различных медицинских организаций Республики Татарстан за анализируемый период с августа по ноябрь 2020 г. состави-

Таблица 4. Доля серонегативных лиц среди медицинских работников, перенёвших COVID-19, в Республике Татарстан в августе — ноябре 2020 г.

Возрастная группа, годы	Позитивны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Негативны на IgA, М и G к SARS-CoV-2	Доля серонегативных, %
18–29	71	12	14,5±1,45
30–39	114	20	14,9±1,19
40–49	189	21	10±2,07
50–59	279	30	9,7±1,68
60–69	106	8	7±2,39
70+	16	2	11,1±7,40
Итого	775	93	10,7±1,05

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

**Рис. 5.** Доля лиц с бессимптомными формами из общего числа серопозитивных к SARS-CoV-2 медицинских работников медицинских организаций Республики Татарстан в августе — ноябре 2020 г.; по оси ординат — доля лиц с бессимптомными формами от всех серопозитивных (%), по оси абсцисс — возраст (годы)

ла в среднем $35,2 \pm 0,4\%$. Отмечены нарастание уровня серопозитивных лиц от $27,4 \pm 0,3\%$ в августе до $57,9 \pm 0,5\%$ в ноябре и увеличение среднегеометрического титра суммарных антител (IgA, М и G) с 84,43 в августе до 101,09 в ноябре 2020 г., что происходило в условиях нарастания интенсивности эпидемического процесса, увеличения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в Республике Татарстан с 899 случаев в августе до 2950 в декабре 2020 г.

Проведённый корреляционный анализ показал наличие средней (умеренной) прямой корреляционной связи между серопревалентностью и среднегеометрическим титром антител. Нарастание индивидуальных титров антител свидетельствует о формировании как индивидуального гуморального адаптивного иммунного ответа, так и популяционного иммунитета в когорте МР, свидетельством которого служит увеличение доли серопозитивных лиц.

Уровень серопревалентности имел тенденцию к возрастанию с увеличением возраста от 18 до 59 лет с последующим трендом снижения к 70 годам и старше. Наибольший уровень серопревалентности зарегистрирован в возрасте 50–59 лет (38%). Достоверно низкий уровень се-

ропревалентности у категории 60–69 и 70 лет и старше можно объяснить меньшей мобильностью и социальной активностью, а следовательно, более низкой вероятностью контакта с носителями вируса SARS-CoV-2. Возможно, играют роль и физиологические особенности иммунного реагирования, характеризующиеся возрастной инволюцией как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы [14].

Всего в рамках проведённого исследования было выявлено 5157 серопозитивных к вирусу SARS-CoV-2 МР, из них у 4382 (85%) не было установлено каких-либо симптомов, характерных для COVID-19, перенесённой ОРВИ или наличия положительного результата ПЦР. Вероятно, данные контингенты перенесли заболевание в инapparантной форме, то есть выработали антитела в отсутствии манифестации инфекции [16–18].

Полученные результаты свидетельствуют о значимости бессимптомных форм COVID-19 в формировании серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 среди МР Республики Татарстан. О высокой доле лиц с бессимптомными формами свидетельствуют результаты ранее проведённых популяционных исследований серопревалентности в разных регионах РФ в рамках широкомасштабного проекта Роспотребнадзора в первую волну эпидемии COVID-19: показатели варьировали и составили от $81,2 \pm 3,2\%$ в Иркутской области, $82,4 \pm 1,6\%$ в Москве до $98,3 \pm 1,6\%$ в Приморском крае и $98,8 \pm 0,7\%$ в Краснодарском крае [14]. В Республике Татарстан доля лиц с бессимптомными формами насчитывала $94,5 \pm 0,8\%$ [14, 19].

В нашем исследовании выявлена практически линейная зависимость между увеличением возраста и уменьшением доли лиц с бессимптомными формами COVID-19. Доля лиц с бессимптомными формами была достоверно выше у МР 20–49 лет по сравнению с лицами 50–69 лет. Бессимптомные носители — важные

участники эпидемического процесса распространения коронавирусной инфекции [7, 8, 19].

Анализ географического распределения серопревалентности к SARS-CoV-2 среди МР муниципальных районов Республики Татарстан позволил распределить районы республики на три группы в соответствии с достоверностью различий между уровнями серопревалентности: умеренный уровень — 8,9–39,0, средний — 42,9–49,6, высокий — 53,1–64,4.

Выявленные достоверные различия в серопревалентности МР в различных муниципальных районах, возможно, обусловлены неравномерностью эпидемического процесса, что требует проведения дальнейшего мониторинга и корреляционного анализа между серопревалентностью и заболеваемостью.

Анализ серопревалентности к SARS-CoV-2 среди разных категорий МР показал, что наибольшая доля серопозитивных обнаружена у младшего (42%) и среднего (38%) медицинского персонала по сравнению с врачами и прочими категориями МР. Приведённые данные требуют более углублённого изучения причинно-следственных факторов: различий в репрезентативности выборки, соблюдении противоэпидемических требований при проведении медицинских манипуляций, правильности использования средств индивидуальной защиты, обработки рук, а также уровне образования и социальной ответственности.

Наибольшая доля серопозитивных к SARS-CoV-2 выявлена среди медицинского персонала госпиталей для больных COVID-19 (52%), на втором месте были МР станций скорой и неотложной помощи (45%), на третьем — МР стационаров неинфекционного профиля (34%) и амбулаторно-поликлинических учреждений (31%). Вероятно, различия в уровнях серопревалентности у МР стационаров для лечения больных COVID-19 и станции скорой помощи по сравнению с учреждениями неинфекционного профиля и амбулаторно-поликлинической сети, могут быть обусловлены различным уровнем, частотой и интенсивностью профессиональных контактов с больными и носителями новой коронавирусной инфекции [7, 8]. Наименьшие показатели серопревалентности обнаружены среди МР стационаров инфекционного профиля (19,8%), возможно, вследствие большей насторожённости и лучшей подготовленности МР данных учреждений по сравнению с другими типами медицинских организаций.

Группа МР, указавших на наличие каких-либо клинических симптомов перенесённого COVID-19, составила 868 человек (16%), при

этом антитела обнаружены в плазме крови в 89% случаев, что свидетельствует о сформированном гуморальном адаптивном иммунном ответе на инфекцию у большинства МР. Доля серонегативных лиц среди МР, перенёвших COVID-19, была достоверно ниже в возрастных группах 60–69 лет (7,0%) и 50–59 лет (9,7%) по сравнению с группами 18–29 лет (14,5%) и 30–39 лет (14,9%).

Выявлен рост серопревалентности к SARS-CoV-2 среди МР Республики Татарстан с августа по декабрь 2020 г. в период второго пика COVID-19. Результаты серологического мониторинга могут быть использованы для прогнозирования эпидемиологической ситуации, планирования мероприятий специфической и неспецифической профилактики COVID-19.

Выводы

1. У медицинских работников медицинских организаций Республики Татарстан за период с августа по ноябрь 2020 г. произошло нарастание уровня серопозитивных лиц от 27% в августе до 58% в ноябре.

2. Уровень серопревалентности имел тенденцию к возрастанию с увеличением возраста от 18 до 59 лет с последующим трендом снижения к 70 годам.

3. Наибольшая доля серопозитивных к SARS-CoV-2 обнаружена у младшего и среднего медицинского персонала по сравнению с врачами и прочими категориями медицинских работников.

4. Наибольшая доля серопозитивных к SARS-CoV-2 выявлена среди медицинского персонала госпиталей для больных COVID-19; наименьшие показатели серопревалентности обнаружены среди медицинских работников стационаров инфекционного профиля.

5. Среди серопозитивных к вирусу SARS-CoV-2 медицинских работников Республики Татарстан доля бессимптомных форм инфекции составила 85%.

Участие авторов. М.Н.С. и В.Б.З. — руководство работой, концепция и дизайн исследования; И.Д.Р. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ полученных данных, написание текста; Н.М.Х. — статистический анализ полученных данных; Д.В.Л. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; Г.Ш.И. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fei Xiang, Xiaorong Wang, Xinliang He, Zhenghong Peng, Bohan Yang, Jianchu Zhang, Qiong Zhou, Hong Ye, Yanling Ma, Hui Li, Xiaoshan Wei, Pengcheng Cai, Wan-Li Ma. Antibody detection and dynamic characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1930–1934. DOI: 10.1093/cid/ciaa461.
2. Juanjuan Zhao, Quan Yuan, Haiyan Wang, Wei Liu, Xuejiao Liao, Yingying Su, Xin Wang, Jing Yuan, Tingdong Li, Jinxiu Li, Shen Qian, Congming Hong, Fuxiang Wang, Yingxia Liu, Zhaoqin Wang, Qing He, Zhiyong Li, Bin He, Tianying Zhang, Yang Fu, Shengxiang Ge, Lei Liu, Jun Zhang, Ningshao Xia, Zheng Zhang. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027–2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
3. Семёнов А.В., Пшеничная Н.Ю. Уроки эпидемии COVID-19 в Италии. *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(3):410–420. [Semenov AV, Pshenichnaya NY. Lessons to learn: COVID-19 epidemic in Italy. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(3):410–420. (In Russ.)] DOI: 10.15789/2220-7619-LTL-1468.
4. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases COVID-19. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113–122.
5. Liu T, Wu S, Tao H, Zeng G, Zhou F, Guo F, Wang X. Prevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in Wuhan — implications for the ability to produce long-lasting protective antibodies against SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020; 2020.06.13.20130252. DOI: 10.1101/2020.06.13.20130252.
6. Sotgiu G, Barassi A, Miozzo M, Saderi L, Piana A, Orfeo N, Colosio C, Felisati G, Davi M, Gerli GA, Centanni S. SARS-CoV-2 specific serological pattern in healthcare workers of an Italian COVID-19 forefront hospital. *BMC Pulm Med.* 2020;20:203. DOI: 10.1186/s12890-020-01237-0.
7. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Башкетова Н.С., Фридман Р.К., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Чхинджерия И.Г., Гречанинова Т.А., Агапов К.А., Арсентьева Н.А., Баженова Н.А., Бацунов О.К., Данилова Е.М., Зуева Е.В., Комкова Д.В., Кузнецова Р.Н., Любимова Н.Е., Маркова А.Н., Хамитова И.В., Ломоносова В.И., Ветров В.В., Миличкина А.М., Дедков В.Г., Тотолян А.А. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(3):124–130. [Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, Bashketova NS, Fridman RK, Lyalina LV, Smirnov VS, Chkhindzheria IG, Grechaninova TA, Agapov KA, Arsenteyeva NA, Bazhenova NA, Batsunov OK, Danilova EM, Zueva EV, Komkova DV, Kuznetsova RN, Lyubimova NE, Markova AN, Khamitova IV, Lomonosova VI, Vetrov VV, Milichkina AM, Dedkov VG, Totolyan AA. Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population in Saint-Petersburg during the COVID-19 Epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(3):124–130. (In Russ.)] DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.
8. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Историк О.А., Мосевич О.С., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Чёрный М.А., Балабышева Н.С., Логинова И.С., Владимирова О.С., Самогладова И.С., Васев Н.А., Румянцева С.В., Чупалова Е.Ю., Селиванова Г.В., Муравьева М.В., Тимофеева Л.В., Ханкишиева Э.Н., Тильчевская В.Д., Никитенко Н.Д., Костеницкая Т.И., Виркунен Н.В., Климкина И.М., Кузьмина Т.М., Дегтяренко Н.В., Бацунова А.И., Филиппова Л.А., Пальчи-кова Н.А., Кукшкин А.В., Арсентьева Н.А., Бацунов О.К., Богумильчик Е.А., Воскресенская Е.А., Дробышевская В.Г., Зуева Е.В., Кокорина Г.И., Курова Н.Н., Любимова Н.Е., Ферман Р.С., Хамдулаева Г.Н., Хамитова И.В., Хорькова Е.В., Миличкина А.М., Дедков В.Г., Тотолян А.А. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(3):114–123. [Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, Historik OA, Mosevich OS, Lyalina LV, Smirnov VS, Cherny MA, Balabysheva NS, Loginova IS, Vladimirova OS, Samoglyadova IS, Vasev NA, Rumyantseva SV, Chupalova EYu, Selivanova GV, Muraviova MV, Timofeeva LV, Khankishieva EN, Tylchevskaya VD, Nikitenko ND, Kostenitskaya TI, Virkunen NV, Klimkina IM, Kuzmina TM, Degtyarenko NV, Bazunova AI, Filippova LA, Palchikova NA, Kukshkin AV, Arsentieva NA, Batsunov OK, Bogumilchik EA, Voskresenskaya EA, Drobyshevskaya VG, Zueva EV, Kokorina GI, Kurova NN, Lyubimova NE, Ferman RS, Khamdulaeva GN, Khamitova IV, Khorkova EV, Milichkina AM, Dedkov VG, Totolian AA. Assessment of the Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population of the Leningrad Region during the COVID-19 Epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(3):114–123. (In Russ.)] DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123.
9. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Кутырев В.В., Кожанова О.И., Черкасская Т.С., Лялина В.И., Смирнов В.С., Бугоркова С.А., Портенко С.А., Найденова Е.В., Щербакова С.А., Ломоносова В.И., Тотолян А.А. Характеристика популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у жителей Саратова и Саратовской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(4):106–116. [Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, Kuttyrev VV, Kozhanova OI, Cherkasskaya TS, Lyalina VI, Smirnov VS, Bugorkova SA, Portenko SA, Naydenova EV, Shcherbakova SA, Lomonosova VI, Totolyan AA. Characteristics of the Herd Immunity to SARS-CoV-2 in Residents of the Saratov Region under COVID-19 Epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(4):106–116. (In Russ.)] DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-106-116.
10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Степанова Т.Ф., Шаруха Г.В., Летюшев А.Н., Фольмер А.Я., Шепоткова А.А., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Степанова К.Б., Панина Ц.А., Сидоренко О.Н., Иванова Н.А., Смирнова С.С., Мальченко И.Н., Охотникова Е.В., Стахова Е.Г., Тотолян А.А. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020;97(5):392–400. [Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, Stepanova TF, Sharukho GV, Letyushev AN, Volmer AY, Shepotkova FF, Lyalina LV, Smirnov VS, Stepanova KB, Panina TA, Sidorovna ON, Okhotnikova EV, Stakhova EG, Totolian AA. Distribution of SARS-CoV-2 seroprevalence among residents of the Tyumen Region during the COVID-19 epidemic period. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2020;97(5):392–400. (In Russ.)] DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-1.
11. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Лялина Л.В., Гарбуз Ю.А., Смирнов В.С., Ломоносова В.И., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А., Бутакова Л.В., Сапега Е.О., Алейникова Н.В., Бебенина Л.А., Лосева С.М., Караванская Т.Н., Тотолян А.А. Уровень серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Хабаровского края

на фоне эпидемии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(1):7–17. [Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, Trotsenko OE, Zaitseva TA, Lyalina LV, Garbuz YuA, Smirnov VS, Lomonosova VI, Balakhontseva LA, Kotova VO, Bazykina EA, Butakova LV, Sapega EYu, Aleinikova NV, Bebenina LA, Loseva SM, Karavyanskaya TN, Totolyan AA. The seroprevalence of SARS-CoV-2 among residents of the Khabarovsk Krai during the COVID-19 epidemic. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(1):7–17. (In Russ.)] DOI: 10.36233/0372-9311-92.

12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 10 (08.02.2021). 261 с. [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19)". (Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)".) Ministry of Health of the Russian Federation. Version 10 (02/08/2021). 261 p. (In Russ.)]

13. Протокол популяционного стратифицированного по возрасту сероэпидемиологического исследования инфекции COVID-19 у человека. Версия 2.0 Дата: 26 мая 2020 г. WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.2. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332188> (дата обращения: 30.05.2021). [Protocol for a population-based age-stratified sero-epidemiological study of COVID-19 infection in humans. Version 2.0 Date: May 26, 2020. WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.2. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332188> (access date: 30.05.2021).]

14. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А., Балахонов С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В., Валеуллина Н.Н., Горяев Д.В., Детковская Н.Н., Ежлова Е.Б., Зайцева Н.Н., Историк О.А., Ковальчук И.В., Козловских Д.Н., Комбарова С.В., Курганова О.П., Кутырев В.В., Ломовцев А.Э., Лукичева Л.А., Лялина Л.В., Мельникова А.А., Микаилова О.М., Носков А.К., Носкова Л.Н., Оглезнева Е.Е., Осмоловская Т.П., Пяташина М.А., Пеньковская Н.А., Самойлова Л.В., Смирнов В.С., Степанова Т.Ф., Троценко О.Е., Тотолян А.А. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(2):297–323. [Popova AYU, Andreeva EE, Babura EA, Balakhonov SV, Bashketova NS, Bulanov MV, Valeullina NN, Goryaev DV, Detkovskaya NN, Ezhlova EB, Zaitseva NN, Historian OA, Kovalchuk IV, Kozlovskikh DN, Kombarova SV, Kurganova OP, Kutyr

rev VV, Lomovtsev AE, Lukicheva LA, Lyalina LV, Melnikova AA, Mikailova OM, Noskov AK, Noskova LN, Oglezneva EE, Osmolovskaya TP, Patyashina MA, Penkovskaya NA, Samoilova LV, Smirnov VS, Stepanova TF, Trotsenko OE, Totolyan AA. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):297–323. (In Russ.)] DOI: 10.15789/2220-7619-FOD-1684.

15. Доклад руководителя Управления Роспотребнадзора по РТ М.А. Пяташиной на заседании итоговой коллегии Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан 20.01.2021. <https://tatarstan.ru/press/video.htm/video/7016439.htm> (дата обращения: 29.03.2021). [Report of the head of the Rospotrebnadzor for the Republic of Tatarstan M.A. Patyashina at a meeting of the final board of the Office of Rospotrebnadzor in the Republic of Tatarstan on January 20, 2021. <https://tatarstan.ru/press/video.htm/video/7016439.htm> (access date: 29.03.2021). (In Russ.)]

16. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. *Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ*. СПб.: Гиппократ; 2020. 296 с. [Smirnov VS, Zarubaev VV, Petlenko SV. *Biology of pathogens and control of influenza and ARVI*. Saint Petersburg: Hippocrates; 2020. 296 p. (In Russ.)]

17. Al-Tawfiq JA. Asymptomatic coronavirus infection: MERS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19). *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101608. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.

18. Gao Z, Xu Y, Sun C, Chao Sun, Wang X, Guo Y, Qiu S, Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):12–16. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.

19. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Пяташина М.А., Сизова Е.П., Юзлибаева Л.Р., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Бадамшина Г.Г., Гончарова А.В., Арбузова Т.В., Ломоносова В.И., Тотолян А.А. Характеристика серопревалентности к SARS-CoV-2 среди населения Республики Татарстан на фоне COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(6):518–528. [Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, Patyashina MA, Sizova EP, Yuzlibaeva LR, Lyalina LV, Smirnov VS, Badamshina GG, Goncharova AV, Arbuzova TV, Lomonosova VI, Totolyan AA. Distribution of SARS-CoV-2 seroprevalence among residents of the Republic of Tatarstan during the COVID-19 epidemic period. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2020;97(6):518–528. (In Russ.)] DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-2.

Сведения об авторах

Садыков Марат Наилевич, канд. мед. наук, министр, Министерство здравоохранения Республики Татарстан; Sadykov.Mar@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4890-1812>

Зиятдинов Васил Биалович, докт. мед. наук, директор, ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; kniem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8029-6515>

Решетникова Ирина Дмитриевна, канд. мед. наук, доц., зам. директора по научной работе, ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; доц., каф. фундаментальных основ клинической медицины, ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) ФУ»; reshira@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3584-6861>

Хакимов Нияз Маратович, канд. мед. наук, доц., каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ; hakimniaz@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7895-0012>

Лопушов Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук, доц., каф. профилактической медицины и экологии человека, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ; доц., каф. эпидемиологии и дезинфектологии,

Казанская ГМА — филиал ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; doctor225@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8896-969X>

Исаева Гузель Шавхатовна, докт. мед. наук, зам. директора по инновационной деятельности, ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; зав. каф., каф. микробиологии им. акад. В.М. Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ; kniem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

Author details

Marat N. Sadykov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Minister, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Sadykov. Marat@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4890-1812>

Vasil B. Ziatdinov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Director, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; kniem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8029-6515>

Irina D. Reshetnikova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Deputy Head, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Assoc. Prof., Kazan (Volga region) Federal University; reshira@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3584-6861>

Niyaz M. Khakimov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University; hakimniaz@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7895-0012>

Dmitriy V. Lopushov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Preventive Medicine and Human Ecology, Kazan State Medical University; Assoc. Prof., Depart. of Epidemiology and Disinfectology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; doctor225@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8896-969X>

Guzel Sh. Isaeva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Innovative Development, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Depart. of Microbiology named after Academician V.M. Aristovsky, Kazan State Medical University; kniem@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

Опыт лечения критического термического поражения в педиатрической практике

В.Н. Гостев^{1*}, С.Б. Богданов^{2,3}, Ю.Н. Харина¹, И.Ю. Арефьев¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет,
г. Нижний Новгород, Россия;

²Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница
№1 им. С.В. Очаповского, г. Краснодар, Россия;

³Кубанский государственный медицинский университет,
г. Краснодар, Россия

Реферат

Пациенты с тяжёлой ожоговой травмой нуждаются в специализированной медицинской помощи. На протяжении многих десятилетий термическая травма у детей остаётся важной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Обусловлено это высокой частотой данной патологии, распространённостью среди всех возрастных групп населения, тяжёлым клиническим течением, сопровождающимся развитием полиорганной недостаточности. Ежегодно в России получают ожоги около 400 тыс. пострадавших, из которых 35–40% составляют дети. Ожоговая травма часто заканчивается летальным исходом или приводит к инвалидизации и снижению качества жизни пострадавших, а раневая инфекция при ожоговой травме у детей — актуальная проблема современной комбустиологии. Авторами рассмотрен клинический случай успешного лечения пациента М., 2005 г.р., который был переведён из города М. в ожоговый центр Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России г. Нижнего Новгорода на 3-и сутки от момента получения травмы. За время госпитализации в ожоговом центре пациенту проведено комплексное лечение: инфузионно-трансфузионная терапия под контролем гемодинамических и лабораторных показателей, антибактериальная, антикоагулянтная терапия, нутриционная поддержка комбинированным методом, симптоматическое лечение, активная хирургическая тактика (некрэктомия окаймляющими разрезами с использованием современных раневых гидроколлоидных покрытий, аутодермопластика). При операциях аутодермопластики использовали высокий коэффициент перфорации расщеплённых аутодермотрансплантатов 1:6, 1:3. Успех лечения определялся созданием оптимальной раневой среды для приживления аутодермотрансплантатов, отсутствием регресса, что позволило в короткие сроки восстановить целостность кожного покрова и избежать осложнений течения ожоговой болезни. Таким образом, ранний перевод тяжелообожжённого ребёнка в специализированный ожоговый центр, интенсивная терапия, активная хирургическая тактика, использование современных раневых покрытий в лечении пациента с критической площадью глубокого ожогового поражения позволили успешно восстановить кожный покров в короткие сроки госпитализации.

Ключевые слова: ожоговая травма, гидроколлоидные покрытия, аутодермотрансплантат.

Для цитирования: Гостев В.Н., Богданов С.Б., Харина Ю.Н., Арефьев И.Ю. Опыт лечения критического термического поражения в педиатрической практике. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):296–301. DOI: 10.17816/KMJ2022-296.

CASE REPORT | DOI: 10.17816/KMJ2022-296

The experience of critical burn injury treatment in pediatric practice

V.N. Gostev^{1*}, J.N. Harina¹, S.B. Bogdanov^{2,3}, I.Y. Arefyev¹

*Для переписки: combustilog@mail.ru
Поступила 31.10.2021; принята в печать 22.12.2021;
опубликована: 12.04.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: combustilog@mail.ru
Submitted 31.10.2021; accepted 22.12.2021;
published: 12.04.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

¹University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia;

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

Patients with severe burn injuries require specialized medical care. For many decades, burn injury in children remains an important issue both in medical and social-economic aspects. It is explained by the high frequency of this pathology, prevalence among all age groups of the population, severe clinical course accompanied by the multiple organ failure development. About 400 thousand burns per year occur in Russia, 35–40% of them affect children. A burn injury often leads to fatal outcome, disability and reduce of the quality of life. Wound infection associated with the burn injury in children remains a topical problem of modern combustiology. The authors present the clinical case of successful treatment of Patient M., born in 2005. The patient was transferred from the city M. to the burn center of University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University in Nizhny Novgorod on the third day after getting the injury. During the hospitalization period in the burn center, the patient underwent complex treatment: infusion-transfusion therapy under the hemodynamic and laboratory indicators control, antibacterial and anticoagulant therapy, nutritional support by a combined method, symptomatic treatment, active surgical tactics (necrectomy by bordering incisions using modern wound hydrocolloid coatings, autologous skin grafting). In skin grafting operations, a high perforation coefficient of split grafts was used (1:6, 1:3). The success of treatment was determined by the creation of an optimal wound environment for the autografts' engraftment, the absence of regression, which made it possible to restore the skin integrity in a short time, and to avoid complications of the burn disease course. Thus, the early transfer of a child with a severe injury into a specialized burn center, intensive therapy, active surgical tactics, the use of modern wound coatings in the treatment of a patient with a critical area of deep burn injury made it possible to successfully restore the skin in a short time of hospitalization.

Keywords: burn injury, hydrocolloid coatings, autologous skin grafting.

For citation: Gostev VN, Harina JN, Bogdanov SB, Arefyev IY. The experience of critical burn injury treatment in pediatric practice. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):296–301. DOI: 10.17816/KMJ2022-296.

Пациенты с тяжёлой ожоговой травмой нуждаются в специализированной медицинской помощи [1]. На протяжении многих десятилетий термическая травма у детей остаётся важной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Обусловлено это высокой частотой данной патологии, распространённостью среди всех возрастных групп населения, тяжёлым клиническим течением, сопровождающимся развитием полиорганной недостаточности [2]. Ежегодно в России получают ожоги около 400 тыс. пострадавших, из которых 35–40% составляют дети. Ожоговая травма часто заканчивается летальным исходом или приводит к инвалидизации и снижению качества жизни пострадавших [3, 4], а раневая инфекция при ожоговой травме у детей — актуальная проблема современной комбустиологии [5].

Основной причиной смерти у пациентов с обширной термической травмой бывает развитие тяжёлой генерализованной инфекции в период острой ожоговой токсемии (ранний сепсис) и в период септикотоксемии (поздний сепсис), вызывающее полиорганную недостаточность [6]. Развитие сепсиса обусловлено большой площадью глубоких ожогов, острым

дефицитом донорских ресурсов для закрытия ран, а также, внутригоспитальной инфекцией, связанной с контаминацией штаммов полирезистентных к антибиотикам микроорганизмов [7]. Наряду с инвазией аэробной флоры у детей с площадью поражения свыше 40% поверхности тела высок риск развития системного кандидоза, проявляющегося грибковым сепсисом [8]. Существенное значение для успешного лечения и выживаемости пациентов имеют сроки доставки тяжелообожжённого пациента в ожоговый специализированный стационар и раннее хирургическое лечение [9–12].

Пациент М. 15 лет получил травму 03.05.2021 года в результате воспламенения неизвестных химических реагентов. Первично пациент поступил в Областной клинический многопрофильный центр г. М., где ему была начата противошоковая терапия. При поступлении диагностирована термоингаляционная травма, нарастала клиника дыхательной недостаточности, в связи с чем выполнена интубация трахеи с последующей искусственной вентиляцией лёгких. Учитывая наличие циркулярно расположенных ожоговых ран на левой верхней конечности и туловище, с целью декомпрессии мягких тканей выполнена некротомия левой



а



б

Рис. 1. Вид больного сзади (а) и спереди (б)



Рис. 2. Операция некрэктомии окаймляющими разрезами

верхней конечности и туловища многочисленными лампасными разрезами.

На 3-и сутки пациент переведён в ожоговый центр Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России с диагнозом: «Сочетанная травма. Ожог пламенем I–II–III степени (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей на общей площади 65% поверхности тела (40% — III степени по классификации Вишневого). Термоингаляционная травма (лёгкой степени). Ожоговая болезнь в стадии острой ожоговой токсемии».

Состояние больного при поступлении тяжёлое, что обусловлено глубиной и обширностью поражения кожного покрова, ожоговой болезнью в стадии ожоговой токсемии, термоингаляционной травмой (лёгкой степени по данным фибробронхоскопии). Уровень сознания — медикаментозный сон. Продолжена искусственная вентиляция лёгких через интубационную трубку. К вечеру 06.05.2021 ввиду отсутствия признаков дыхательной недостаточности, сохранения спонтанного дыхания пациент был экстубирован.

При поступлении пациента в отделение реанимации было продолжено комплексное лечение: инфузионно-трансфузионная терапия, в составе полиионные, кристаллоидные и коллоидные растворы (альбумин, свежезамороженная плазма) в объёме 3500 мл/сут с учётом патологических потерь и физиологической потребности воды, под контролем почасового диуреза и центрального венозного давления. Назначены:

- эмпирическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия из групп гликопептидов (ванкомицин) и карбапенемов (меропенем);
- обезболивание с помощью опиоидных наркотических анальгетиков через инфузомат;

- антикоагулянтная терапия (далтепарин натрия) с последующим контролем анти-Ха активности гепарина крови;

- профилактика эрозивно-язвенных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, нутритивная поддержка;

- симптоматическое лечение.

При поступлении ожоговые раны имели мозаичный характер, были представлены дермальными (на лице, передней поверхности грудной клетки справа, кисти) и субдермальными (шея, подбородочная область, спина, передняя поверхность грудной клетки слева, верхние конечности) коагуляционными и колликвационными некрозами серо-коричневого цвета, интимно спаянными с нижележащими тканями. Имелись многочисленные лампасные разрезы на левой верхней конечности и туловище длиной 4–6 см. (рис. 1).

Вследствие сохранения отёка мягких тканей плеча и предплечья провели декомпрессионную некрофасциотомию на левой верхней конечности.

На 9-е сутки с момента травмы выполнена отсроченная некрэктомия окаймляющими разрезами (рис. 2) в области верхних конечностей и туловища на площади 15% поверхности тела до подкожной жировой клетчатки, местами — до глубокой собственной фасции плеча и груди.

С целью профилактики образования вторичных некрозов, паранекрозов, для ускорения репаративных процессов в ожоговой ране, формирования антибактериального эффекта, создания оптимальной раневой среды, стимуляции интенсивной пролиферации клеточных элементов и созревания мелкозернистой грануляционной ткани использовали обработку послеоперационной раны антисептическим гелем [0,1% ундециленового амидопропил-бетаина, 0,1% полиаминопропила бигуанида (полигексанида)]. Сверху накладывали гидроколлоидные покрытия, что позволило в последующем



Рис. 3. Мелкозернистые грануляции перед оперативным вмешательством — отсроченной аутодермопластикой

использовать расщеплённые аутодермотрансплантаты с большим индексом перфорации. На остальные раны наложены повязки с противомикробной мазью и водным раствором йода.

Перевязки выполняли с интервалом 1 раз в 3 дня. В области послеоперационных ран сформировались паранекрозы, преимущественно на участках стыка гидрогелевых повязок, площадью около 60 см². На 7-й день после некрэктомии отмечен активный рост мелкозернистой грануляционной ткани (рис. 3).

На обеих верхних конечностях выполнена аутодермопластика расщеплённым аутодермотрансплантатом толщиной 0,35 мм, на общей площади 15% поверхности тела.

На фоне проводимой интенсивной терапии состояние пациента стабилизировалось. С положительной динамикой на 19-е сутки, пациент переведён из отделения реанимации во 2-е ожоговое отделение (детское ожоговое отделение), где было продолжено комплексное лечение: инфузионно-трансфузионная, антибактериальная, антикоагулянтная терапия, ингибиторы протонной помпы, симптоматическое лечение.

Во время лечения корректировали антибактериальную терапию согласно результатам бактериального посева раневого отделяемого. Бактериальная флора ожоговых ран была представлена полирезистентными штаммами микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Проводили лечение антибактериальными препаратами резерва из групп производных фосфоновой кислоты (фосфомицин), полипептидов (полимиксин В), тетрациклинов (тигекцилин).

Во время плановых перевязок под тотальной внутривенной анестезией выполняли этапные некрэктомии. На обнажённые раны также накладывали гидрогелевые повязки. В последующем, по мере очищения ран и созревания грануляционной ткани, пациенту выполняли



Рис. 4. Результаты лечения пациента через 5 мес после травмы: вид спереди (а) и сзади (б)

отсроченные аутодермопластики с высоким коэффициентом перфорации (1:6). На подбородочной области, шее и в области крупных суставов (плечевые и локтевые) индекс перфорации составил 1:3. Всего пациенту выполнено 6 оперативных вмешательств, общая площадь аутодермопластик составила 38% поверхности тела.

Донорские раны заживали самостоятельно под сухими повязками, их полная эпителизация произошла на 7–10-е сутки после операции. Учитывая общую площадь и площадь глубокого термического поражения, у пациента был дефицит донорских участков, поэтому производили повторное взятие расщеплённых аутодермотрансплантатов. Регресса расщеплённых аутодермотрансплантатов не было.

В результате проведённого хирургического лечения кожный покров был восстановлен. Площадь остаточных мозаичных ран, не требующих оперативного вмешательства и эпителизующихся посредством самостоятельной краевой и островковой эпителизации, составляла около 1% поверхности тела.

На 54-е сутки с момента поступления после выполнения ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей начаты вертикализация и активизация пациента.

Общая продолжительность нахождения мальчика в стационаре составила 71 койко-день, из них 19 дней — в отделении реанимации. Исход заболевания — выписан с восстановленным кожным покровом (рис. 4).

Таким образом, лечение пострадавших с тяжёлой ожоговой травмой — задача сложная, так как требует специальных условий. В связи с этим лечение пациентов данной категории следует проводить в специализированных стационарах, которые позволят оказывать всю необходимую помощь — как хирургическую, так и комплексную интенсивную терапию, направленную на лечение ожоговой болезни. Активная хирургическая тактика в лечении тяжелообожжённых пациентов является приоритетной, позволяет снизить летальность пациентов, существенно сокращает сроки лечения, снижает риск развития осложнений ожоговой болезни (таких, как сепсис, пневмония, ожоговое истощение, полиорганная недостаточность).

Участие авторов. В.Н.Г. и Ю.Н.Х. — анализ полученных данных, хирургическое лечение, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы; С.Б.Б. — редактирование текста рукописи с внесением изменений и исправлений; И.Ю.А. — финальное редактирование текста рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Этическая экспертиза. Пациент дал добровольное информированное согласие на публикацию клинического случая и данных из истории болезни в открытой печати.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грибань П.А., Сотниченко С.А., Терехов С.М., Майстровский К.В., Партин А.П., Бондарчук Д.В., Попов М.Д., Усов В.В. Эвакуация тяжелообожжённых как этап активной тактики оказания специализированной комбустиологической помощи. Опыт ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018;20(2):159–165. [Griban PA, Sotnichenko SA, Terexhov SM, Majstrovskij KV, Partin AP, Bondarchuk DV, Popov MD, Usov VV. Evacuation of heavily burned cases as a stage of active tactics of rendering specialized combustiological aid. Experience of the federal state budget health-care institution "The Far Eastern Regional Medical Center" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Extreme Medicine*. 2018;20(2):159–165. (In Russ.)]
2. Унижаева А.Ю., Мартынич С.А. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;(6):8. [Unizhayeva AY, Martynichik SA. Medical economic evaluation of hospital costs linked to quality of inpatient care for burning injury. *Social aspects of population health*. 2012;(6):8. (In Russ.)]
3. Багин В.А., Руднов В.А., Савицкий А.А., Коробко И.А., Вейн В.И. Факторы риска развития и прогноза сепсиса у пациентов с ожоговой травмой. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013;10(5):21–26. [Bagin VA, Rudnov VA, Savitskiy AA, Korobko IA, Veyn VI. Risk factors and prognosis for sepsis in patients with burn injury. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2013;10(5):21–26. (In Russ.)]
4. Жилинский Е.В., Часнойть А.Ч., Алексеев С.А., Дорошенко Г.В. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой. *Медицинские новости*. 2014;(11):87–91. [Zhylynskiy EV, Chasnoits AC, Alekseev SA, Doroshenko GV. Analysis of lethality, main prognostic factors and complications in burn patients *Meditsinskie novosti*. 2014;(11):87–91. (In Russ.)]
5. Сахаров С.П., Аксельров М.А., Фролова О.И. Анализ видового состава микроорганизмов у детей с термической травмой. *Медицинский альманах*. 2019;(5–6):94–97. [Sakharov SP, Axelrov MA, Frolova OI. Analysis of microorganism types composition in children with thermal injury. *Medical almanac*. 2019;(5–6):94–97. (In Russ.)] DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-94-97.
6. Шакиров Б.М., Аминов У.Х., Хакимов Э.А., Тагаев К.Р., Шаханов Ш.С. Летальность при ожоговой болезни и пути её снижения. *Вестник экстренной медицины*. 2013;(3):180–181. [Shakirov BM, Aminov UN, Khakimov EA, Tagaev KR, Shahanov ShS. Mortality in burn disease and ways of its' reducing. *Vestnik ekstreynnoy meditsiny*. 2013;(3):180–181. (In Russ.)]
7. Баиндурашвили А.Г., Колбин А.С., Бразоль М.А., Аристов А.М. Влияние особенностей хирургического лечения детей с обширной термической травмой на частоту развития инвазивного кандидоза. *Травматология и ортопедия России*. 2009;(2):76–80. [Baindurashvili AG, Kolbin AS, Brazol MA, Aristov AM. The effect of features of surgical treatment of children with the extensive thermal injuries on the frequency of invasive candidosis. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2009;(2):76–80. (In Russ.)]
8. Лекманов А.У., Азовский Д.К., Пилютник С.Ф. Анализ выживаемости у детей с тяжёлой термической травмой, доставленных в первые 72 часа после повреждения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(5):30–38. [Lekmanov AU, Azovskiy DK, Pilyutik SF. Survival analysis in the children with severe thermal injury transferred to the hospital within the first 72 hours after the injury. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018;15(5):30–38. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-30-38.
9. Сахаров С.П., Иванов В.В., Зороастров О.М., Зороастров М.О. Анализ летальных исходов у детей при ожоговой болезни. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2010;3(3):256–259. [Sacharov SP, Ivanov VV, Zoroastrov OM, Zoroastrov MO. Analysis of lethal outcomes in children with burn diseases. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2010;3(3):256–259. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2010-3-3-256-259.
10. Gardien KL, Middelkoop EN, Ulrich MM. Progress towards cell-based burn wound treatments. *Regen Med*. 2014;9(2):201–218. DOI: 10.2217/rme.13.97.
11. Brusselaers N, Pirayesh A, Hoeksema H, Richters CD, Verbelen J, Beele H, Blot SI, Monstrey S. Skin replacement in burn wounds. *J Trauma*. 2010;68(2):490–501. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181c9c074.
12. Groeber F, Holeiter M, Hampel M, Hinderer S, Schenke-Layland K. Skin tissue engineering — *in vivo* and *in vitro* applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63(4):352–366. DOI: 10.1016/j.addr.2011.01.005.

Сведения об авторах

Гостев Виталий Николаевич, зав. 2-го ожогового отделения; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ; combustilog@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7028-4438>

Богданов Сергей Борисович, зав. ожоговым отделением; докт. мед. наук, проф., каф. ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии; ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава РФ; bogdanovsb@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9573-4776>

Харина Юлия Николаевна, врач травматолог-ортопед; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ; yulka-prohor@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7294-0478>

Арефьев Игорь Юрьевич, канд. мед. наук, директор Университетской клиники; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ; igor_arefev@pimunn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7492-4276>

Author details

Vitaly N. Gostev, M.D., Head of the 2nd burn department; University Clinic; Privolzhsky Research Medical University; combustilog@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7028-4438>

Sergei B. Bogdanov, M.D., D. Sci., Regional Clinical Hospital №1 named after Professor S.V. Ochapovsky; Head of the burn department; bogdanovsb@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9573-4776>

Julia N. Harina, M.D., traumatologist-orthopedist; University Clinic; Privolzhsky Research Medical University; yulka-prohor@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7294-0478>

Igor Yu. Arefyev, M.D., Cand. Sci., Director; University Clinic; Privolzhsky Research Medical University; igor_arefev@pimunn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7492-4276>

Анализ собственных наблюдений летальных исходов висцерального сифилиса

А.П. Надеев*, А.Б. Кривошеев, А.Е. Пахомова,
М.А. Травин, Е.Е. Пахомова

Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск, Россия

Реферат

Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сифилисом в современном мире характеризуется как «скрытая» эпидемия, которая проявляется в скрытых и поздних формах заболевания. Несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости сифилисом, во многих регионах России существуют некоторые особенности. Летальные исходы при висцеральном сифилисе в настоящее время встречаются редко. В статье представлены данные об эпидемиологии, нозологических формах висцерального сифилиса, дано описание двух летальных исходов. В наблюдениях поздний сифилис характеризовался поражением нескольких органов (печени, лёгких, сердца, головного мозга), но при этом ведущие клинические проявления относились к нейросифилису (сифилитический менингоэнцефалит) и кардиоваскулярному сифилису (сифилитический мезаортит, интерстициальный миокардит). Поражения органов дыхания и пищеварения (желудка, печени) относятся к редким формам висцерального сифилиса. В представленных наблюдениях были выявлены гуммы в лёгких и печени, которые клинически не были диагностированы. Во всех наблюдениях диагноз висцерального сифилиса был установлен при патологоанатомическом вскрытии на основании характерной морфологической картины (обнаружения гумм) и положительных результатов реакции Вассермана.

Ключевые слова: третичный сифилис, кардиоваскулярный сифилис, нейросифилис, гумма печени, гумма лёгких, летальные исходы.

Для цитирования: Надеев А.П., Кривошеев А.Б., Пахомова А.Е., Травин М.А., Пахомова Е.Е. Анализ собственных наблюдений летальных исходов висцерального сифилиса. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):302–308. DOI: 10.17816/KMJ2022-302.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-302

Analysis of own observations of visceral syphilis lethal outcomes

A.P. Nadeev*, A.B. Krivosheev, A.E. Pakhomova, M.A. Travin, E.E. Pakhomova
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

The epidemiological situation of the syphilis incidence in the modern world is characterized as a “hidden” epidemic, which manifests itself in latent and late forms of the disease. Despite the general trend towards a decrease in the incidence of syphilis, there are some specific features in many regions of Russia. Deaths from visceral syphilis are now rare. The article presents data on the epidemiology, nosological forms of visceral syphilis, and describes two lethal outcomes. In observations, late syphilis was characterized by damage to several organs (liver, lungs, heart, brain), but the leading clinical manifestations were neurosyphilis (syphilitic meningoencephalitis) and cardiovascular syphilis (syphilitic mesaortitis, interstitial myocarditis). Damage of the respiratory and digestive organs (stomach, liver) are rare forms of visceral syphilis. In the presented observations, gummas in the lungs and liver, which were not clinically diagnosed, were detected. In all cases, the diagnosis of visceral syphilis was

*Для переписки: nadeevngma@mail.ru

Поступила 24.01.2022; принята в печать 07.02.2022;
опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: nadeevngma@mail.ru

Submitted 24.01.2022; accepted 07.02.2022;
published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

established at autopsy on the basis of a characteristic morphological picture (detection of gummas) and positive results of the Wassermann reaction.

Keywords: tertiary syphilis, cardiovascular syphilis, neurosyphilis, liver gumma, lung gumma, lethal outcomes.

For citation: Nadeev AP, Krivosheev AB, Pakhomova AE, Travin MA, Pakhomova EE. Analysis of own observations of visceral syphilis lethal outcomes. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):302–308. DOI: 10.17816/KMJ2022-302.

Введение

Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сифилисом в современном мире характеризуется как «скрытая» эпидемия, которая проявляется в скрытых и поздних формах заболевания [1]. По срокам от момента заражения сифилис условно разделяют на ранние (до 2 лет с момента заражения) и поздние (более 2 лет с момента заражения) формы [1].

В последние несколько лет, несмотря на предшествующее десятилетие стабильного спада, сифилис вновь появился в США со вспышками по всей стране [2]. Распространённость сифилиса различается в зависимости от этнических групп и гендерных особенностей. Так, среди гомо- и бисексуальных мужчин распространённость первичного и вторичного сифилиса на всей территории США составила 228,8 на 100 тыс. в 2013 г., среди женщин заболевание встречалось гораздо реже (0,9 на 100 тыс. в 2013 г.) и отдельными вспышками [2]. В некоторых странах Африки заболеваемость сифилисом достигала до 2300 случаев на 100 тыс. населения [3]. В 2016 г. на Украине заболеваемость сифилисом составила 3200 случаев (7,6 на 100 тыс. населения) [4].

В 90-х годах XX века Россия пережила эпидемию, с последствиями которой мы сталкиваемся до сих пор. Заболеваемость сифилисом населения в Российской Федерации в 2017 г. составила 19,5 случая на 100 тыс. населения, что в 14 раз меньше аналогичного показателя в 1997 г. [5].

Тем не менее, несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости сифилисом, во многих регионах России существуют некоторые особенности [6–8]. Так, в Московской области за период 2010–2017 гг. заболеваемость сифилисом населения региона увеличилась, при этом происходит рост заболеваемости бессимптомным нейросифилисом [9]. В Дагестане низкие показатели заболеваемости сифилисом населения (4,5 на 100 тыс. населения) сопровождаются увеличением частоты позднего скрытого сифилиса [5].

В г. Новосибирске с 2013 по 2017 г. отмечена тенденция к снижению выявления новых случаев сифилиса: показатель заболеваемости в 2013 г. составил 28,2 случая на 100 тыс. населения, в 2017 г. — 20,2 случая на 100 тыс. За этот же период наблюдения (2013–2017 гг.) от-

мечена стойкая тенденция к снижению доли ранних форм сифилиса (70,2% в 2013 г.; 44,4% в 2017 г.) и нарастанию доли поздних форм сифилиса (6,7% в 2013 г. и 8,3% в 2017 г.) и скрытого неуточнённого сифилиса (23,1% в 2013 г. и 47,3% в 2017 г.). В структуре поздних форм сифилиса в 2013–2017 гг. преобладал поздний скрытый сифилис (55–76%), на втором месте — нейросифилис (20–42% всех поздних форм сифилиса), который чаще всего выявляли в возрастной группе 40 лет и старше [10].

Третичный сифилис развивается у немногих больных, которые недостаточно или совсем не лечились по поводу сифилиса [1, 10]. Обычно третичный сифилис начинается через 4–5 лет, однако в последние десятилетия он чаще проявляется через 8–10 лет, а иногда и через десятки лет после заражения. Развитию третичного сифилиса способствуют старческий и детский возраст, травмы (физические, психические, медикаментозные), хронические заболевания и интоксикации, алкоголизм [1].

При сифилисе могут развиваться поражения любых внутренних органов и систем больного (сердца и сосудов, желудка, лёгких, печени, почек, эндокринных желёз и др.), они формируются на любой стадии заболевания, не имеют специфических клинических проявлений и полностью могут разрешаться при проведении специфической терапии на ранних стадиях заболевания [3, 4, 11–13].

При ранних формах сифилиса чаще всего появляются функциональные расстройства поражённых органов. В патологический процесс преимущественно вовлекается сердце (ранний кардиоваскулярный сифилис). Формирование специфических поражений нервной и сердечно-сосудистой систем более характерно для позднего сифилиса, при котором происходят деструктивные и воспалительные изменения внутренних органов [1, 11, 14].

Таким образом, мониторинг эпидемиологической ситуации по сифилису в России и мире остаётся актуальной проблемой современной медицины.

Поскольку летальные случаи при висцеральном сифилисе возникают редко, приводим собственные наблюдения двух летальных исходов за последние 10 лет.

Первое наблюдение

Пациент 54 лет поступил в тяжёлом состоянии с клинической картиной заболевания центральной нервной системы неясной этиологии. Было проведено обследование, по результатам которого выявлена положительная реакция Вассермана (RW+++), в связи с чем был заподозрен нейросифилис. У пациента обнаружено увеличенное артериальное давление — 150/90 мм рт.ст. Количество лейкоцитов составило $13,3 \times 10^9/\text{л}$. Несмотря на начатое лечение, при нарастающих явлениях сердечной и дыхательной деятельности больной скончался.

Заключительный клинический диагноз: «Основное заболевание: острая токсическая (вероятно, эндогенная) энцефалопатия в сочетании с нейросифилисом, сифилитическим васкулитом. Осложнения основного заболевания: отёк, дислокация головного мозга; острая сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия».

При патологоанатомическом исследовании головной мозг массой 1260 г, дряблый, борозды его сглажены, извилины уплощены. Мягкие оболочки влажные, полнокровные, местами тусклые, спаяны между собой. Серое вещество и белое вещество разграничены, с полнокровными сосудами, местами рисунок мозга несколько стёрт. Эпендима боковых желудочков влажная, очагово тусклая. Сосуды основания мозга плотные, зияют на разрезе, в их интима атеросклеротические бляшки в значительном количестве. На основании головного мозга — циркулярное вдавление от краёв большого затылочного отверстия. При гистологическом исследовании в мягкой мозговой оболочке полнокровие, воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация; в веществе головного мозга периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов, периваскулярный и перицеллюлярный отёк.

Сердце массой 490 г, увеличено, эластично-дряблой консистенции, полости его расширены, содержат сгустки крови, толщина стенок левого желудочка 2,1 см, правого — 0,7 см. Миокард бурый, тусклый, с белесоватыми прослойками и рубчиками. Клапаны тонкие, белесоватые, гладкие. Коронарные артерии извиты, плотные, в их интима в умеренном количестве атеросклеротические бляшки. При гистологическом исследовании полнокровие, в интерстиции очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация, склероз.

Печень массой 1740 г, дряблой консистенции, пёстрая, буро-желтоватая. В левой доле

печени обнаружен очаг 3,5 см, в капсуле толщиной 1,0–1,5 см, содержимое белесоватого цвета, тягучей консистенции. В остальных отделах печени подобных очагов не обнаружено. При гистологическом исследовании вакуольная дистрофия части гепатоцитов. Очаг имеет строение гуммы — очаг казеозного некроза, капсула вокруг некроза представлена плотной волокнистой соединительной тканью, инфильтрированной лимфоцитами, макрофагами, большим количеством плазмоцитов.

На основании данных макро- и микроскопического исследования с учётом клинко-лабораторных данных сформулирован *патологоанатомический диагноз*: «Основное заболевание. А52.1. Сифилис третичный: сифилитический менингоэнцефалит, сифилитический интерстициальный миокардит, гумма печени. Осложнения основного заболевания. Очаговая сливная двусторонняя абсцедирующая пневмония. Венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов. Отёк лёгких. Отёк и дислокация головного мозга. Сопутствующие заболевания. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС)».

У пациента 54 лет, страдавшего третичным сифилисом, была висцерально-энцефалитная форма с поражением сердца, печени и головного мозга. Течение заболевания осложнилось двусторонней абсцедирующей пневмонией, прогрессирующим отёком головного мозга вплоть до дислокации и вклинения стволовой части в большое затылочное отверстие.

Второе наблюдение

Мужчина 61 года находился на диспансерном учёте «Д» у кардиолога с диагнозом «ИБС, стенокардия напряжения II, хроническая сердечная недостаточность I». В апреле 2020 г. проходил обследование и лечение в терапевтическом отделении по поводу выявленной аневризмы восходящего отдела аорты, в июне 2020 г. дополнительно обследован в центральной районной больнице. Выявлен поздний сифилис, кардиоваскулярная форма. Пациент также страдал хронической обструктивной болезнью лёгких 2-й степени, эмфиземой, пневмосклерозом. Длительное время курил, злоупотреблял алкоголем. Значительно похудел в течение полугода. По поводу аневризмы аорты проведена ангиография, пациент консультирован сосудистым хирургом. В августе пациент скончался дома.

Заключительный клинический диагноз: «Основное заболевание: поздний сифилис, кардиоваскулярная форма, аневризма восходящего отдела аорты. Осложнения: разрыв восходяще-

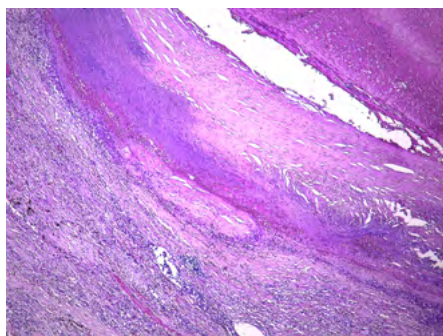


Рис. 1. Гумма в лёгком: очаг казеозного некроза, окружённый валом из воспалительных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$

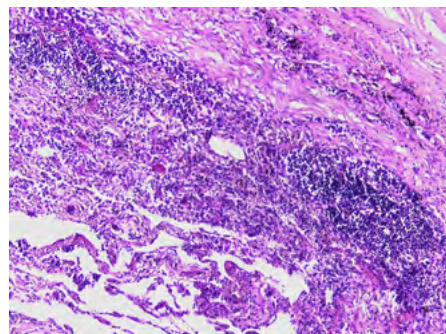


Рис. 2. Гумма в лёгком: вокруг очага казеозного некроза воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, эндоартериит. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

го отдела аорты; острая кровопотеря; отёк лёгких. Сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь лёгких II; эмфизема лёгких, пневмосклероз; ИБС, атеросклеротический кардиосклероз».

При патологоанатомическом вскрытии в левой плевральной полости около 1200,0 мл тёмно-красной крови, в виде сгустков и в жидком состоянии. Лёгкие тестовой консистенции на всём протяжении, на разрезах лёгкие светло-красного цвета, с поверхностей разрезов при сдавливании стекает значительное количество пенистой жидкости. В правом лёгком в верхней доле находится очаг уплотнения диаметром до 5 см, белесоватого цвета. При гистологическом исследовании выявлена гумма, представленная очагом казеозного некроза с периферической диффузной и очаговой воспалительной инфильтрацией преимущественно из плазмочитов, макрофагов, лимфоцитов, склерозом, признаками эндоартериитов (рис. 1, 2).

Сердце дряблой консистенции. Толщина стенки левого желудочка сердца 1,8 см, правого — 0,4 см. Полости сердца пустые. Миокард на разрезах однотонного тёмного, буровато-красноватого цвета. Клапаны сосудов сердца полупрозрачные, тонкие. На внутренней

поверхности венечных артерий видны единичные атеросклеротические бляшки, выступающие в просветы артерий и суживающие его местами до 1/3 диаметра сосудов. На внутренней поверхности аорты видны многочисленные атеросклеротические бляшки. В грудном отделе аорты от уровня нисходящего отдела дуги и книзу расширение аорты (аневризма) размером 9×6 см, стенка на этом уровне истончена до 0,1–0,2 см. По заднелевой поверхности аневризмы обнаружен разрыв на всю толщину стенки на протяжении 2,0 см, края разрыва неровные, в окружности разрыва стенка разволокнена на ширину до 2–2,5 см, в окружающих мягких тканях кровоизлияния тёмно-красного цвета.

При гистологическом исследовании обнаружена в средней оболочке аорты диффузная и очаговая воспалительная инфильтрация преимущественно из плазмочитов, макрофагов, лимфоцитов, склероз (рис. 3); при окраске резорцин-фуксином — очаги разрушенных эластических волокон (рис. 4).

Патологоанатомический диагноз: «Основное заболевание. A52.0+I71.0. Висцеральный сифилис: сифилитический мезаортит; гумма правого лёгкого. Осложнения. Мешковидная аневризма грудной части аорты с разрывом стенки. Массивное кровотечение. Левосторонний гемоторакс. Геморрагический шок».

Обсуждение

Ведущее место при поражении органов при сифилисе занимает нейросифилис. Термин «нейросифилис» относится к инфекции, затрагивающей центральную нервную систему. Он может возникнуть в любое время после заражения. До появления антибиотиков нейросифилис был распространён и встречался у 25–35% больных сифилисом. Теперь он чаще встречается у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, особенно у тех, кто не лечится, имеет низкое количество CD4⁺ [15].

Поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе весьма вариабельны: чаще всего развиваются специфические поражения аорты (мезаортит), недостаточность аортальных клапанов, аневризма аорты, миокардит, гумозные эндо- и перикардиты [3, 15]. Частота регистрации кардиоваскулярного сифилиса варьирует в широких пределах. Возможно, это связано с тем, что лишь у 10% больных сифилисом такие поражения диагностируют при жизни. В 2014–2015 гг. в Москве и Московской области специфическое поражение аортального клапана было диагностировано у 91 больного: в Москве — у 14 пациентов (9 мужчин и 5 жен-

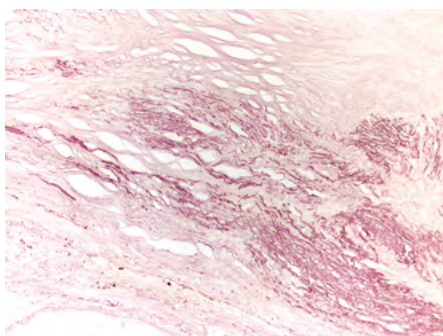


Рис. 3. Сифилитический мезаортит: разрушение эластических волокон в средней оболочке аорты. Окраска резорцин-фуксином Вейгерта. Увеличение $\times 100$

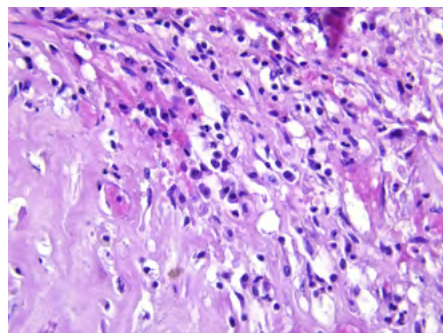


Рис. 4. Сифилитический мезаортит. Гуммозный инфильтрат в средней оболочке аорты: клеточный состав инфильтрата представлен плазмócитами, макрофагами, лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

щин), в Московской области — у 77 пациентов (55 мужчин и 22 женщин). Среди больных преобладали мужчины в соотношении 2,4:1. Возраст больных на момент установления диагноза находился в широком диапазоне — от 34 до 79 лет (средний возраст 52,8 года) [16].

По статистическим данным Областного кожно-венерологического диспансера г. Новосибирска за период с 2013 по 2016 г. было зарегистрировано всего 2 случая кардиовисцерального сифилиса [10].

В работе F. Drago и соавт. (2018) было собрано 44 статьи за последние 6 лет о 66 пациентах с кардиоваскулярным сифилисом. Аневризма аорты была наиболее частым поражением, обнаруженным у 71% пациентов. Веретенообразные или мешковидные аневризмы часто возникали в грудном отделе аорты, в основном локализовались на его восходящем сегменте. Вторым по частоте осложнением была клапанная недостаточность аорты, отмеченная у 47% пациентов. Стеноз устья коронарных артерий и расширение корня аорты встречались реже [14].

Поражения органов дыхания и пищеварения (желудка, печени) относятся к редким формам висцерального сифилиса [11]. В нашем

наблюдении были выявлены гуммы в лёгких и печени, которые клинически не были диагностированы.

Таким образом, в двух наблюдениях поздний сифилис у мужчин характеризовался поражением нескольких органов, но при этом ведущие клинические проявления относились к нейросифилису и кардиоваскулярному сифилису. Диагноз висцерального сифилиса был установлен только при проведении патологоанатомического вскрытия.

Заключение

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, заболеваемость поздним сифилисом, характеризующимся поражением внутренних органов, прежде всего центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, не только не снижается, но и в ряде регионов возрастает. Клиническая картина при висцеральном сифилисе носит неспецифический характер и нередко имитирует другие заболевания (отсюда название сифилиса — «великий подражатель»). Диагноз висцерального сифилиса при летальном исходе в обоих представленных случаях был установлен при патологоанатомическом вскрытии на основании характерной морфологической картины и положительных результатов исследования RW.

Участие авторов. А.П.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; А.Б.К. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; А.Е.П., М.А.Т. и Е.Е.П. — сбор и обработка материала.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривошеев А.Б., Надеев А.П., Куимов А.Д., Травин М.А. Кардиоваскулярный сифилис (современное состояние проблемы и анализ собственных наблюдений). *Терапевтический архив*. 2019;91(11):81–85. [Krivoshchev AB, Nadeev AP, Kuimov AD, Travin MA. Cardiovascular syphilis (current state of the problem and analysis of own observations). *Therapeutic archive*. 2019;91(11):81–85. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000246.
2. Peterman TA, Su J, Bernstein KT, Weinstock H. Syphilis in the United States: on the rise? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(2):161–168. DOI: 10.1586/14787210.2015.990384.
3. De Souza RL, Dos Santos Madeira LDP, Pereira MVS, da Silva RM, de Luna Sales JB, Azevedo VN, Feitosa RNM,

Monteiro JC, de Oliveira Guimarães Ishak M, Ishak R, Ribeiro ALR, Oliveira-Filho AB, Machado LFA. Prevalence of syphilis in female sex workers in three countryside cities of the state of Pará, Brazilian Amazon. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1):129. DOI: 10.1186/s12879-020-4850-1.

4. Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Никитенко И.Н., Губенко Т.В., Кутова В.В. Сифилис: современное состояние проблемы. *Дерматология та венерология.* 2018;(1):8–12. [Bondarenko GM, Unuchko SV, Nikitenko IN, Gubenko TV, Kutova VV. Syphilis: the contemporary condition of the problem. *Dermatologhiia ta venerologhiia.* 2018;(1):8–12. (In Russ.)]

5. Абуамриа Ала ну ман А., Гаджимурадов М.Н., Хайрулаев М.А., Набигулаева З.М., Абдулжалилов А.И. Поздний скрытый сифилис в Дагестане — причины роста. *Уральский медицинский журнал.* 2019;(3):111–118. [Abuamriah Ala numan A, Gadzhimuradov MN, Khairulaev MA, Nabigulaeva ZM, Abdulzhalilov AI. Late hidden syphilis in Daghestan — causes of growth. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2019;(3):111–118. (In Russ.)]

6. Попова Н.М., Дёмина А.И., Шиллер А.В. Анализ заболеваемости сифилисом взрослого и детского населения Удмуртской Республики. *Авиценна.* 2018;(18):84–87. [Popova NM, Demina AI, Shiller AV. Analysis of incidence of syphilis of the adult and children's population of the Udmurt Republic. *Avitsenna.* 2018;(18):84–87. (In Russ.)]

7. Блинова Е.В., Балыкова О.П., Ласеев Д.И., Чернова Н.Н., Китаева Л.И. Анализ заболеваемости сифилисом в республике Мордовия. *Наука и инновации в медицине.* 2019;4(4):29–32. [Blinova EV, Balykova OP, Laseev DI, Chernova NN, Kitaeva LI. Analysis of syphilis incidence in the Republic of Mordovia. *Nauka i innovatsii v meditsine.* 2019;4(4):29–32. (In Russ.)] DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-4-29-32.

8. Снарская Е.С., Фетисова Н.В., Стручкова О.С. Клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости сифилисом в Московской области на фоне эмиграционных потоков населения. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(2):119–121. [Snarskaya ES, Fetisova NV, Struchkova OS. Clinical and epidemiological analysis of the incidence of syphilis in the Moscow region against the background of emigration flows of the population. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2017;20(2):119–121. (In Russ.)]

9. Травиничев Е.В., Коваленко Е.В. Эпидемиологические особенности заболеваемости сифилисом в Сара-

товской области с 1991 по 2011 год. *Успехи современного естествознания.* 2013;(9):67–68. [Travinichev EV, Kovalenko EV. Epidemiological features of the incidence of syphilis in the Saratov region from 1991 to 2011. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya.* 2013;(9):67–68. (In Russ.)]

10. Хрянин А.А., Сухарев Ф.А. Актуальные тенденции заболеваемости поздними формами сифилиса в Новосибирске. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(1):28–33. [Khryanin AA, Sukharev FA. Current trends in the incidence of late forms of syphilis in Novosibirsk. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(1):28–33. (In Russ.)] DOI: 10.25208/vdv552-2020-96-1-28-33.

11. Кривошеев Б.Н., Кривошеев А.Б., Хавин П.П. Дифференциальная диагностика специфических поражений лёгких при ранних формах сифилиса. *Терапевтический архив.* 2009;81(4):87–91. [Krivosheev BN, Krivosheev AB, Khavin PP. Differential diagnosis of specific lung lesions in early syphilis. *Therapeutic archive.* 2009;81(4):87–91. (In Russ.)]

12. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Особенности поражения ЛОР-органов при третичном сифилисе. *РМЖ.* 2014;22(26):1933–1939. [Svistushkin VM, Mustafaev DM. Features of the defeat of ENT organs in tertiary syphilis. *RMZh.* 2014;22(26):1933–1939. (In Russ.)]

13. Chao JR, Khurana RN, Fawzi AA, Reddy HS, Rao NA. Syphilis: reemergence of an old adversary. *Ophthalmology.* 2006;113(11):2074–2079. DOI: 10.1016/j.optha.2006.05.048.

14. Drago F, Merlo G, Rebora A, Parodi A. Syphilitic aortitis and its complications in the modern era. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(5):698–706. DOI: 10.23736/S0392-0488.16.05522-X.

15. Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosyphilis: an age-old problem that is still relevant today. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;46(Suppl 1):69–76. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.05.002.

16. Лосева О.К., Квижинадзе Г.Н., Залевская О.В., Бохонович Д.В. Поражение аортального клапана при позднем кардиоваскулярном сифилисе (по данным Москвы и Московской области). *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(2):100. [Loseva OK, Kvizhinadze GN, Zalevskaya OV, Bokhonovich DV. Damage of the aortic valve in late cardiovascular syphilis (according to data from Moscow and the Moscow region). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2017;20(2):100. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Надеев Александр Петрович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. патологической анатомии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; nadeevgma@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9428-2835>

Травин Михаил Андреевич, канд. мед. наук, доц., каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; mtravin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6385-5784>

Кривошеев Александр Борисович, докт. мед. наук, проф., каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; krivosheev-ab@narod.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4845-8753>

Пахомова Ангелина Евгеньевна, студент, Международная школа «Медицина будущего», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); pakhomova@ockk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7541-6391>

Пахомова Екатерина Евгеньевна, студент, «Институт клинической медицины», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); pakhomova@ockk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9256-3094>

Author details

Aleksander P. Nadeev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Pathological Anatomy, FSBEI HE NGMU, Ministry of Health of the Russian Federation; nadeevgma@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9428-2835>

Mikhail A. Travin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Pathological Anatomy, NSMU of the Ministry of Health of Russia; mtravin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6385-5784>

Alexander B. Krivosheev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Faculty Therapy, NSMU of the Ministry of Health of Russia; krivosheev-ab@narod.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4845-8753>

Angelina E. Pakhomova, Stud., Internat. School “Medicine of the Future”; First Moscow State Medical University named by I.M. Sechenov (Sechenov University); pakhomova@ockk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7541-6391>

Ekaterina E. Pakhomova, Stud., Institute of Clinical Medicine; First Moscow State Medical University named by I.M. Sechenov (Sechenov University); pakhomova@ockk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9256-3094>

Дифференцированный подход к выбору хирургической тактики в лечении пострадавших с укушенными ранами

С.Г. Измайлов¹, А.Е. Леонтьев¹, А.Г. Измайлов^{2*}, Е.Е. Лукьянычев¹,
А.И. Ротков¹, А.А. Куранов¹, Н.А. Колошеин¹, А.В. Мезинов¹,
А.С. Симонов¹, Е.В. Самарин¹

¹Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова, г. Нижний Новгород, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Особое место занимают раны, нанесённые зубами животных и человека, отличающиеся рядом характерных особенностей. До настоящего времени общепринятой хирургической тактики лечения укушенных ран не существует, остаются нерешёнными вопросы выбора сроков закрытия ран в зависимости от их локализации.

Цель. Проанализировать клинический опыт хирургического лечения укушенных ран посредством наложения первичных и вторичных швов.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением с 2008 по 2018 г. находились 409 пострадавших с укушенными ранами различных локализаций — 289 женщин и 120 мужчин в возрасте от 16 до 84 лет. Средний возраст пострадавших составил $52,5 \pm 10,17$ года. Всем пострадавшим назначали комбинированную терапию, в основе которой было неотложное хирургическое пособие, так как решающую роль в профилактике и местном лечении раневой инфекции мы придаём полноценной первичной или вторичной хирургической обработке раны. Анализ полученных данных выполнен с применением среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing). Для сравнения средних сроков лечения при первичных и вторичных швах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты. Анализ полученных клинических данных показал, что наибольшее количество укушенных ран приходится на укусы собак (95%), которые происходят чаще всего в весеннее (38%) и летнее (38,1%) время года и, как правило, в домашних условиях (68%), что в свою очередь сопоставимо со статистическими данными других источников. Средние сроки лечения больных при наложении первичного шва составили 13,2 дня, вторичного шва — 19,3 дня. Авторами предложен дифференцированный подход к выбору хирургической тактики в лечении пострадавших с укушенными ранами в зависимости от сроков их поступления в стационар и местного статуса раневого дефекта.

Вывод. Наложение первичного или первично-отсроченного глухого шва необходимо использовать на ранних сроках (не позднее 12 ч) обращения, а в случае поздней обращаемости (более 12 ч) показано наложение вторичных швов.

Ключевые слова: укушенные раны, первичный шов, вторичный шов.

Для цитирования: Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Измайлов А.Г., Лукьянычев Е.Е., Ротков А.И., Куранов А.А., Колошеин Н.А., Мезинов А.В., Симонов А.С., Самарин Е.В. Дифференцированный подход к выбору хирургической тактики в лечении пострадавших с укушенными ранами. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):309–316. DOI: 10.17816/KMJ2022-309.

*Для переписки: izmailov_alex@mail.ru

Поступила 09.08.2021; принята в печать 21.10.2021;

опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: izmailov_alex@mail.ru

Submitted 09.08.2021; accepted 21.10.2021;

published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-309

Differentiated approach to the surgical tactics choice in the treatment of patients with bite wounds

S.G. Izmaylov¹, A.E. Leontev¹, A.G. Izmaylov^{2*}, E.E. Lukoyanychev¹, A.I. Rotkov¹, A.A. Kuranov¹,
N.A. Koloshein¹, A.V. Mezinov¹, A.S. Simonov¹, E.V. Samarin¹

¹City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan

Abstract

Background. Wounds inflicted by the teeth of animals and humans take a special place and have a number of characteristic features. There is still no generally accepted surgical tactics for the bite wounds treatment, and the issues of choosing the timing of wound closure, depending on their localization, remain unresolved.

Aim. To analyze the clinical experience of bite wounds surgical treatment by applying primary and secondary sutures.

Material and methods. From 2008 to 2018 409 patients with bite wounds of various localizations (289 female and 120 male) aged 16 to 84 years were under our supervision. The average age of the victims was 52.5±10.17 years. All patients were prescribed combined therapy, which was based on an urgent surgical care, since we attach a decisive role in the prevention and local treatment of wound infection to full primary or secondary surgical treatment. The analysis of the obtained data was performed using the statistical calculations in R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing). To compare the average treatment time for primary and secondary sutures nonparametric Mann–Whitney test was used.

Results. Analysis of the obtained clinical data showed that the largest number of bite wounds were dog bites (95%), which occurred most often in spring (38%) and summer (38.1%), and, as a rule, at home (68%), these results were comparable with statistical data from other sources. The average duration of patients' treatment with a primary suture was 13.2 days, and with a secondary suture — 19.3 days. The authors proposed a differentiated approach to the choice of surgical tactics in the treatment of patients with bite wounds, depending on the timing of their admission to the hospital and the local status of the wound defect.

Conclusion. The primary or primary delayed blind suturing should be used in the early stages (not later than in 12 hours after getting a bite), and secondary sutures are shown in late stages (more than 12 hours).

Keywords: bite wounds; primary suture; secondary suture.

For citation: Izmaylov SG, Leontev AE, Izmaylov AG, Lukoyanychev EE, Rotkov AI, Kuranov AA, Koloshein NA, Mezinov AV, Simonov AS, Samarin EV. Differentiated approach to the surgical tactics choice in the treatment of patients with bite wounds. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):309–316. DOI: 10.17816/KMJ2022-309.

Актуальность

Из всех видов случайных ран особое место занимают раны, нанесённые зубами животных и человека, отличающиеся рядом характерных особенностей. Укушенные и укушено-рваные раны, прежде всего, сильно загрязнены высоко-вирулентной обильной микрофлорой, содержащейся в ротовой полости, что при значительном повреждении тканей в кратчайшее время ведёт к осложнению различной вульгарной инфекцией [пиогенной, гнилостной (путридной)], а процессы заживления приобретают торпидный характер [1].

Есть сообщения о смертельном исходе от повреждений тела, причинённых собаками, и они не единичны [2–4]. Первое упоминание в судебной медицине о смертельном случае мальчика 10 лет в результате повреждений от нападения собак встречается в учебнике 1912 г. Э. Гофмана (цит. [5]). При открытой травме возможно заражение пострадавшего такими грозными заболеваниями, как бешенство, анаэробная инфекция, столбняк [6, 7]. Кроме этого, укусы кошек, мы-

шей, крыс, куницы и белок чреватые генезом «крысиной болезни», или «болезни крысиного укуса» (содоку).

Описаны случаи развития доброкачественного лимфоретикулёза («болезнь кошачьих царапин», регионарный небактериальный лимфаденит, фелиноз, болезнь Молларе–Рейли), симптомы которого через 12–20 дней (инкубационный период) сводятся к увеличению регионарных лимфатических узлов на фоне лихорадки и недомогания [8–10]. Заболевание, вызываемое фильтрующимся вирусом группы пситтакоза — орнитоза, переносчиком которого бывают кошки, а резервуаром — птицы, впервые описано А. Дебре и К. Фошей (1932), а затем В. Молляре и соавт. (1950) (цит. [8]). Г.В. Сальцев [9] болезнь относит к своеобразной железистой форме орнитоза, встречающегося чаще в детском возрасте.

Анализ литературы показывает, что до настоящего времени общепринятой хирургической тактики лечения укушенных ран не существует, остаются нерешёнными вопро-

сы выбора сроков закрытия ран в зависимости от их локализации, а традиционная концепция оказания медицинской помощи нуждается в пересмотре и совершенствовании [11, 12].

Пациенты с укушенными ранами составили 1,8% среди всех пострадавших, находившихся на лечении в амбулаторных (90%) и стационарных (10%) условиях, что согласуется с литературными сведениями [13–16].

Цель

Цель исследования — проанализировать клинический опыт хирургического лечения укушенных ран посредством наложения первичных и вторичных швов.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением с 2008 по 2018 г. находились 409 пострадавших с укушенными ранами различных локализаций — 289 женщин и 120 мужчин в возрасте от 16 до 84 лет. Средний возраст пострадавших составил $52,5 \pm 10,17$ года. В первые 12 ч после травмы поступили 147 человек, остальные 262 — позже (от 12 ч до 5 сут).

Всем пострадавшим назначали комбинированную терапию, в основе которой было неотложное хирургическое пособие, так как решающую роль в профилактике и местном лечении раневой инфекции мы придаём полноценной первичной или вторичной хирургической обработке раны [17–21]. Самым мощным барьером на пути инфекции становится жизнеспособная ткань, о чём свидетельствует многолетний опыт хирургии [22–25].

Пациентам проводили клинические, стандартные лабораторные и бактериологические методы исследования, по показаниям — рентгенологическое и ультразвуковое исследования.

Всем пострадавшим назначали комплекс местных и общих консервативных лечебных мероприятий, включающий обязательные профилактические антирабические и противостолбнячные вакцинации, а при сильно загрязнённых ранах и обширной зоне повреждения тканей — введение противогангренозной сыворотки согласно инструкции.

Назначали антибиотики с различным спектром широкого синергического действия в сочетании с сульфаниламидами, нитрофурановыми средствами или производными хиноксалина. После верификации возбудителя применяли антибиотики, к которым была чувствительна высеваемая микрофлора. Обнадёживающие результаты получены от использования β -лактамных антибиотиков — карбапенемы, цефалоспорины III (цефеперазон, цефтазидим и др.)

и IV (цефпиром) поколения, а также фторхинолонов и их комбинаций (уназин, тазоцин и др.). Применяли пиримидиновые основания (ксимедон, метилурацил), протеолитические ферменты, физиотерапию (ультразвук, лазер и др.). При показаниях осуществляли детоксикационную, симптоматическую терапию. При расположении раны в области кисти, стопы, сустава применяли иммобилизацию конечности гипсовой лонгетой.

Анализ полученных данных выполнен с применением среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing). Для сравнения средних сроков лечения при первичных и вторичных швах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Данные представляли в виде «средняя величина $\pm$ стандартное отклонение». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто пострадавшие поступали в тёплое время года (рис. 1). В подавляющем большинстве случаев были госпитализированы с обширными повреждениями, а также с локализацией ран на кистях, голове, шее и с повышенной постпрививочной реакцией в анамнезе при проведении пассивной и активной иммунизации. Нередко (65 человек) в поздние сроки в клинику направляли пострадавших с осложнённой местной раневой инфекцией после оказания хирургической помощи, с наложением первичного глухого шва (ПГШ) в травматологических пунктах.

Формы и размеры ран были весьма разнообразны, зачастую с включением признаков, свойственных ранам ушибленным, рваным и разможёнными. Края неровные, с множественными кожными лоскутами и наличием в паравульнарной зоне кровоподтёков, глубоко проникающих округлых колотых повреждений и кожных ссадин — следы зубов. Хотя в окружности ран с малой зоной повреждения тканей внешние травматические изменения отсутствовали или были незначительными, в дальнейшем у некоторых пациентов во время операции выявлялись тяжёлые подкожные повреждения жизненно важных анатомических образований.

Раны преимущественно локализовались на голених и кистях (см. рис. 1). Бактериологические исследования раневого содержимого показали, что по видовому составу флора всегда была полимикробна с нередким сочетанием гноеродных бактерий с клостридиями.

Показания к оперативному вмешательству в наших наблюдениях определялись не време-

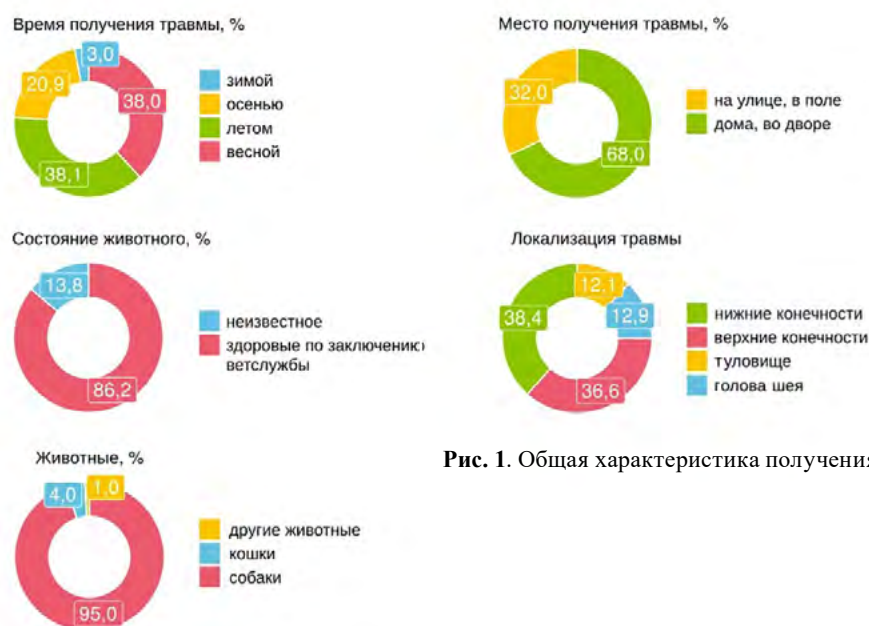


Рис. 1. Общая характеристика получения травмы

нем, прошедшим с момента укуса, а местным статусом раны. Хирургическое вмешательство производили и в поздние сроки, когда показаниями к вторичной хирургической обработке становились местные и общие изменения, указывающие на прогрессирование гнойно-воспалительного процесса, задержку раневого содержимого. При этом показания к операции устанавливали по принципу «где гной — там опорожни» (*ubi pus — ibi evacua*).

Старое правило относительно желательности хирургического пособия в ранние сроки никем не оспаривается и остаётся неизменным. Если же соответствующие показания отсутствовали (осаднения, одиночные неглубокие следы зубов, кровоподтёки без повреждения кожных покровов), что было зарегистрировано у 6,1% больных, лечение осуществляли посредством консервативных общепринятых мероприятий.

У 4 больных с признаками травматического шока операцию выполняли после установления систолического артериального на уровне 100 мм рт.ст.

Операции предшествовала подготовка операционного поля — сбривание волос, тщательное мытьё кожи раствором детергента, смазывание йодонатом. Рану осматривали и промывали 3% водорода пероксидом (перекисью водорода) или другим раствором антисептика.

Преимущественно под внутривенным наркозом рану рассекали вдоль по её длине, производили дополнительную ревизию под контролем зрения с ликвидацией слепых ходов, перемычек, удалением инородных тел, доступ-

ных явно некротических и сомнительных в отношении жизнеспособности тканей. В случаях неинфицированных ран, нанесённых не более 12 ч назад (147 пострадавших), иссекали края раны, а если допускали анатомические условия, то и дно. В зависимости от степени разрушения тканей, их контаминирования, особенностей кровообращения области и локализации иссечение делали разных размеров — от 2 до 15 мм. Так, в минимальных пределах иссечения подлежат раны лица, головы, промежности, кистей [26–29].

В свете оценки современных подходов хирургического лечения укушенных ран чрезвычайно актуальна проблема закрытия раневой поверхности на завершающем этапе оперативного пособия. До настоящего времени у хирургов нет единого мнения относительно использования ПГШ. Одни считают, что такие раны зашивать наглухо не следует ввиду их выраженной контаминации [28–30] или что хирургическая обработка укушенных ран с наложением швов возможна не ранее 5 сут после получения травмы [31]. Другие придерживаются противоположной точки зрения — ПГШ можно безопасно наложить на рану, полностью иссечённую в 1-е сутки после ранения [11, 13, 14, 32, 33]. Такой подход авторы мотивируют убедительными аргументами: большой частотой расположения ран на открытых частях тела (голова, кисти и др.), оставление которых незащитными приводит у многих пострадавших к формированию обезображивающих рубцов.

Следует согласиться и с тем, что опасения инфекции укушенной раны гиперболизирова-

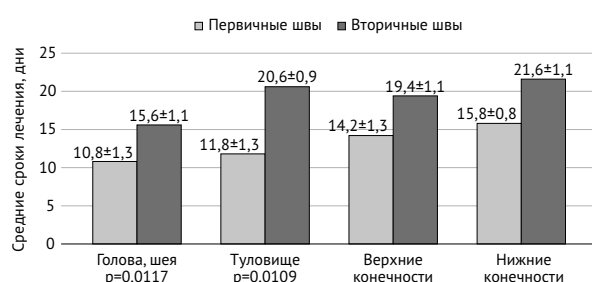


Рис. 2. Локализация и сроки лечения укушенных ран; по оси абсцисс — р при сравнении сроков лечения с использованием первичных и вторичных швов при различных локализациях

ны. Так, наши наблюдения показывают, что у 28,5% больных из 147, даже в сомнительных случаях, после ПГШ на фоне интенсивной рациональной консервативной терапии с использованием фракционного или перманентного промывания раневой полости через установленные дренажи сокращались сроки заживления с достижением высокого косметического эффекта. На рану стопы ПГШ не накладывали.

В 17% случаев из 147, когда применение ПГШ было рискованным, прибегали к отсроченным глухим швам с предварительным наложением провизорных швов [34]. Раны осматривали ежедневно. Заживление ран первичным натяжением в этой группе пациентов достигнуто в 80% случаев. Швы снимали на 8–10-е сутки. В случаях нагноения или суппурации края раны разводили, лечение вели открытым способом под повязкой.

У госпитализированных в поздние сроки, более 12 ч после травмы (262 человека), рану подвергали вторичной хирургической обработке, адекватно дренировали. После очищения от гнойно-некротических элементов рану закрывали вторичным глухим швом после отпрепаровки краёв или нанесения послабляющих разрезов. В основном применяли простой узловый шов (57,3%), шов Донати (11,8%), П-образные швы (11,8%), лейкопластырное сближение краёв раны (7,6%), 8-образные швы (5,3%), а при натяжении краёв раны (6,1%) использовали для сближения краёв раневого дефекта адаптивно-репозиционный аппарат Г.А. Измайлова и С.Г. Измайлова [35, 36]. Во всех случаях при аппаратном способе ушивания края раны удалось сопоставить одновременно с удалением устройства после наложения швов. Показаний для оставления аппарата на более длительный срок для уменьшения силы натяжения краёв раны не было.

Авторами предложен дифференцированный подход к выбору хирургической тактики в ле-

чении пострадавших с укушенными ранами в зависимости от сроков их поступления в стационар и местного статуса раневого дефекта.

В 7 случаях генерализации инфекции с развитием сепсиса прибегали к нанесению так называемых барьерных, опережающих разрезов, окаймляющих зону гнойного воспаления. Одному больному 3. 57 лет ввиду генеза тяжёлой формы септикотоксемии на фоне восходящей анаэробной неклостридиальной межмышечной флегмоны нижней конечности произведена гильотинная ампутация в верхней трети голени. Наступило выздоровление.

Средние сроки лечения больных при наложении первичного шва составили 13,2 дня, вторичного шва — 19,3 дня ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Выводы

1. Укушенные раны составляют 2,2% всех видов повреждений, а их лечение следует считать оправданным в условиях гнойно-хирургических отделений, где специализированная помощь может быть оказана незамедлительно и в полном объёме.

2. Методом выбора лечения пострадавших на ранних сроках (не позднее 12 ч) служит хирургическая обработка с наложением первичного или первично-отсроченного глухого шва. Первичные глухие швы могут сокращать сроки заживления с достижением хорошего косметического эффекта, что требует дальнейших исследований.

3. В случаях поздней (более 12 ч) обращаемости больных обосновано применение вторичных швов, что сокращает продолжительность лечения.

Участие авторов. С.Г.И. — руководство работой; А.Е.Л., А.Г.И. и Е.Е.Л. — редактирование статьи и подготовка к публикации; Н.А.К., А.И.Р., А.В.М., А.С.С. и Е.В.С. — сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьёв А.А., Мяконький Р.В. Особенности морфологии укушенных ран. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;(4):72–74. [Vorobyov AA, Myakonkiy RV. The morphological features of the bite wounds. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;(4):72–74. (In Russ.)]
2. Литовченко В.М., Мастеров В.Ф. Смерть от повреждений тела, причинённых собаками. *Судебная медицинская экспертиза*. 1966;(1):38–40. [Litovchenko VM, Masterov VF. Death from body injuries caused by

dogs. *Sudebnaya meditsinskaya ekspertiza*. 1966;(1):38–40. (In Russ.)]

3. Баринов Е.Х., Бурого Ю.И., Каукаль В.Г. Установление смерти от укусов зубами животного при неизвестных обстоятельствах травмы. *Судмедэксперт*. 1997;(1):49–50. [Barinov EK, Burago YI, Kaukal' VG. Establishment of death from bites by the teeth of an animal under unknown circumstances of injury. *Sudmedekspert*. 1997;(1):49–50. (In Russ.)]

4. Писмарев В.В. Смерть от повреждений, причинённых зубами собак. *Судмедэксперт*. 1964;(4):44–45. [Pismarev VV. Death from damage caused by the teeth of dogs. *Sudmedekspert*. 1964;(4):44–45. (In Russ.)]

5. Власюк И.В., Авдеев А.И., Баранова А.В. Повреждения, причиняемые собаками, при агрессии в отношении человека. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014;(1):135–139. [Vlasuk IV, Avdeev AI, Baranova AV. Damage caused by dogs in aggression against the person. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014;(1):135–139. (In Russ.)]

6. Плеханов В.И., Одиноченко Н.Г., Макаров М.Л., Балашов А.В., Баранович С.Ю., Барабаш В.И., Плеханова Л.А. Лечение больных с укушенными ранами. *Успехи современного естествознания*. 2006;(12):71–72. [Plekhanov VI, Odnotchenko NG, Makarov ML, Balashov AV, Baranovich SYu, Barabash VI, Plekhanova LA. Treatment of patients with the bitten wounds. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2006;(12):71–72. (In Russ.)]

7. Мовсесянц А.А., Олефир Ю.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства. *БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(1):10–16. [Movsesyants AA, Olefir YuV. Current challenges of preventive vaccination against rabies. *Biopreparation. Prevention, diagnosis, treatment*. 2019; 19(1):10–16. (In Russ.)] DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16.

8. Самойленко И.Г., Максимова С.М. Доброкачественный лимфоретикулёз (болезнь кошачьей царапины). *Здоровье ребёнка*. 2010;(4):115–117. [Samoylenko IG, Maksimova SM. Benign inoculation reticulosis (cat scratch disease). *Zdorove rebenka*. 2010;(4):115–117. (In Russ.)]

9. Сальцев Г.В. Случай доброкачественного лимфоретикулёза. *Советская медицина*. 1957;(7):130–131. [Sal'tsev GV. A case of benign lymphoreticulosis. *Sovetskaya meditsina*. 1957;(7):130–131. (In Russ.)]

10. Ромашкина А.С., Снарская Е.С., Алекберзаде А.В. Фелиноз. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;(2):23–26. [Romashkina AS, Snarskaya ES, Alekberzade AV. Cat scratch disease. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2013; (2):23–26. (In Russ.)]

11. Паршикова С.А., Паршиков В.В., Глявина И.А. К вопросу о тактике оказания помощи детям с укушенными ранами лица. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013;6(4):483–488. [Parshikova SA, Parshikov VV, Glyavina IA. To the question of surgical tactics in children with facial bites. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2013;6(4):483–488. (In Russ.)]

12. Костяков Д.В., Зиновьев Е.В., Асадулаев М.С., Лопатин И.М., Лукьянов С.А., Арцимович И.В., Сухопарова Е.П. Современные подходы к оказанию медицинской помощи пострадавшим от укусов собак. *Российские биомедицинские исследования*. 2018;(4):8–12. [Kostyakov DV, Zinoviev EV, Asadulaev MS, Lopatin IM, Luk'yanov SA, Artsimovich IV, Sukhoparova EP. Modern approaches to providing medical aid to affect dogs bites. *Russian biomedical research*. 2018;(4):8–12. (In Russ.)]

13. Анишин Н.С., Анишина О.Н. О лечении ран, нанесённых животными. *Вестник хирургии*. 1979;(11):111–115. [Anishin NS, Anishina ON. About the treatment of wounds inflicted by animals. *Vestnik khirurgii*. 1979;(11):111–115. (In Russ.)]

14. Ленишкин А.И. Укушенные раны у детей. *Советская медицина*. 1962;(11):80–84. [Lenyushkin AI. Bitten wounds in children. *Sovetskaya meditsina*. 1962;(11):80–84. (In Russ.)]

15. Мессина В.М. *Первичная кожная пластика при травме мягких тканей лица*. М.: Медицина; 1970. 397 с. [Messina VM. *Pervichnaya kozhnaya plastika pri travme myagkikh tkaney litsa*. (Primary skin grafting in case of face's soft tissues trauma.) М.: Meditsina; 1970. 397 p. (In Russ.)]

16. Селимов М.А., Семёнова Е.В., Болтуцкий А.Г. Некоторые итоги применения антирабического гамма-глобулина в практике здравоохранения. В кн.: *Труды Московского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова*. М.: Медицина; 1960. Т. 15. 236 с. [Selimov MA, Semenova EV, Boltutskiy AG. Some results of the use of anti-rabies gamma globulin in healthcare practice. In: *Trudy Moskovskogo instituta vaktzin i syvorotok im II Mechnikova*. (Proceedings of the Moscow Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov.) М.: Meditsina; 1960. Vol. 15. 236 p. (In Russ.)]

17. Dwyer JP, Douglas TS, van As AB. Dog bite injuries in children — a review of data from a South African paediatric trauma unit. *S Afr Med J*. 2007;97(8):597–600. PMID: 17952217.

18. Петрушин А.Л. Укушенные раны кисти. *Экология человека*. 2010;(8):61–64. [Petrushin AL. Bitten wounds of the hand. *Ekologiya cheloveka*. 2010;(8):61–64. (In Russ.)]

19. Костяков Д.В., Зиновьев Е.В. Современные возможности выбора патогенетически обоснованных методик лечения укушенных ран. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;(2):235–240. [Kostyakov DV, Zinovyev EV. Modern choice of pathogenetically-based methods of treatment of bite wounds. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(2):235–240. (In Russ.)]

20. Гостищев В.К. *Оперативная гнойная хирургия*. М.: Медицина; 1996. 416 с. [Gostishchev VK. *Operativnaya gnoynaya khirurgiya*. (Operative purulent surgery.) М.: Meditsina; 1996. 416 p. (In Russ.)]

21. Данилов И.В., Ровнов И.С., Шрайбер М.И. Раны и их лечение. В кн.: *Справочник хирурга*. М.: Медгиз; 1961. с. 133–151. [Danilov IV, Rovnov IS, Shraiber MI. Wounds and their treatment. In: *Spravochnik khirurга*. (Surgeon's Handbook.) М.: Medgiz; 1961. p. 133–151. (In Russ.)]

22. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А. *Гнойно-воспалительные и некротические заболевания кожи и подкожной клетчатки*. Нижний Новгород: АБАК; 1999. 144 с. [Izmaylov SG, Izmaylov GA. *Gnoyno-vospalitel'nye i nekroticheskie zabolevaniya kozhi i podkozhnoy kletchatki*. (Purulent-inflammatory and necrotic diseases of the skin and subcutaneous tissue.) Nizhny Novgorod: ABAK; 1999. 144 p. (In Russ.)]

23. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Аскеров Э.М., Сергеев Н.А., Армасов А.Р., Исаев Ю.А. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):243–248. [Sergeev AN, Morozov AM, Askerov EM, Sergeev NA, Armasov AR, Isaev YuA. Methods of local antimicrobial prevention of

infection of the surgical intervention area. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(2):243–248. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2020-243.

24. Костюченко Б.М., Думчев В.А., Карлов В.А. Современное лечение гнойной раны. *Советская медицина*. 1977;(3):123–127. [Kostyuchenok BM, Dumchev VA, Karlov VA. Modern treatment of a purulent wound. *Sovetskaya meditsina*. 1977;(3):123–127. (In Russ.)]

25. Курбангалеев С.М. Гнойная инфекция в хирургии. М.: Медицина; 1985. 272 с. [Kurbangaleev SM. *Gnoynaya infektsiya v khirurgii*. (Purulent infection in surgery.) M.: Meditsina; 1985. 272 p. (In Russ.)]

26. Сидельников Ю.Н., Паневин Т.С. Анализ обращений укушенных потенциальными источниками бешенства в ЛПУ Хабаровска. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;(2):48–51. [Sidelnikov YuN, Panevin TS. Analysis of medical referrals of people bitten by potential sources of rabies to khabarovsk hospitals. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015;(2):48–51. (In Russ.)]

27. *Общая хирургия*. Под ред. С.В. Петрова. 3-е изд. СПб.: Питер; 2010. 768 с. [Obshchaya khirurgiya. (General surgery.) Petrov SV, editor. Ed. 3. SPb.: Piter; 2010. 768 p. (In Russ.)]

28. Инструкция по медицинскому применению. РУ №ЛС-001202. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350 (дата обращения: 16.07.2022). [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. (Instructions for medical use.) RU №LS-001202. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350 (access date: 16.07.2022). (In Russ.)]

29. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. М.; 2015. 111 с. [Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkaney. Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii. (Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations.) Gel'fand BR, Kubyshekin VA, Kozlov RS, Khachatryan NN, editors. M.; 2015. 111 p. (In Russ.)]

30. Русанов С.Г. Раны, ранения. В кн.: *Большая медицинская энциклопедия*. Т. 29. М.: Советская энциклопедия; 1962. с. 954–1007. [Rusanov SG. Wounds, injuries.

In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya*. (Big medical encyclopedia.) Vol. 29. M.: Sovetskaya entsiklopediya; 1962. p. 954–1007. (In Russ.)]

31. Кузин М.И. Раны. *Общая хирургия*. М.: Медицина; 1985. 400 с. [Kuzin MI. *Rany. Obshchaya khirurgiya*. (Wounds. General surgery.) M.: Meditsina; 1985. 400 p. (In Russ.)]

32. Михальченко В.В. Лечение укушенных ран. *Здравоохранение Казахстана*. 1968;(2):46–47. [Mikhailchenko VV. Treatment of bite wounds. *Zdravookhranenie Kazakhstana*. 1968;(2):46–47. (In Russ.)]

33. Rui-Feng C. Emergency treatment on facial laceration of dog bite wounds with immediate primary closure: a prospective randomized trial study. *BMC Emerg Med*. 2013;13(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1471-227X-13-S1-S2.

34. Резникова А.Е. Хирургическая тактика лечения и реабилитации детей с укушенными ранами лица и шеи. В сб.: *Сборник, посвященный 10-летию Московского центра детской челюстно-лицевой хирургии: результаты, итоги, выводы*. Москва; 2000. с. 137–142. [Reznikova AE. Surgical tactics of treatment and rehabilitation of children with bite wounds of the face and neck. In: *Sbornik, posvyashchennyy 10-letiyu Moskovskogo tsentra detskoy chelyustno-litsevoy khirurgii: rezul'taty, itogi, vyvody*. (Collection dedicated to the 10th anniversary of the Moscow Center for Pediatric Maxillofacial Surgery: results, findings, conclusions.) Moscow; 2000. p. 137–142. (In Russ.)]

35. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. *Способы ушивания ран*. Казань: Издательство Казанского университета; 1992; 160 с. [Kochnev OS, Izmaylov SG. *Sposoby ushivaniya ran*. (Methods of suturing wounds.) Kazan: Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta; 1992. 160 p. (In Russ.)]

36. *Соединение тканей в хирургии*. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Овчинникова, А.И. Абелевича. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии; 2005. 152 с. [Soedinenie tkaney v khirurgii. Rukovodstvo dlya vrachev. (Tissue connection in surgery. Guide for doctors.) Ovchinnikov VA, Abelevich AI, editors. N. Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy meditsinskoj akademii; 2005. 152 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Измайлов Сергей Геннадьевич, докт. мед. наук, проф., проф.-консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; izi28082009@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>

Леонтьев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; leontjeff@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6510-3391>

Измайлов Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, доц., каф. общей хирургии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; izmailov_alex@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9559-550X>

Лукоянычев Егор Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; egor-lukoanychev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

Ротков Андрей Игоревич, канд. мед. наук, доц., консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; 3959400@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6678-8422>

Куранов Анатолий Александрович, канд. мед. наук, консультант, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; aa.kuranov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6899-5890>

Колошеин Никита Анатольевич, врач-хирург, отделение гнойной хирургии, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; n.koloshein@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4563-5478>

Мезинов Андрей Валерьевич, зав. отделением гнойной хирургии, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; mezinov.andre@yandex.ru

Симонов Антон Сергеевич, врач-хирург, отделение гнойной хирургии, ГБУЗ НО «Городская клиническая

больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; anton_simonov91@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-5860>
Самарин Евгений Вячеславович, врач-травматолог, отделение травматологии и ортопедии, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова»; samar-evgenij@yandex.ru

Author details

Sergey G. Izmailov, M.D., Doct.Sci. (Med.), Prof., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; izi28082009@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>

Andrey E. Leontiev, M.D., Cand.Sci. (Med.), Assoc.Prof., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; leontjeff@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6510-3391>

Alexander G. Izmailov, M.D., Cand.Sci. (Med.), Assoc.Prof., Depart. of General Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; izmailov_alex@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9559-550X>

Egor E. Lukoyanychev, M.D., Cand.Sci. (Med.), Assoc.Prof., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; egor-lukoyanychev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

Andrey I. Rotkov, M.D., Cand.Sci. (Med.), Assoc.Prof., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; 3959400@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6678-8422>

Anatoly A. Kuranov, M.D., Cand.Sci. (Med.), City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; aa.kuranov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6899-5890>

Nikita A. Koloshein, M.D., Depart. of Purulent Surgery, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; n.koloshein@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4563-5478>

Andrey V. Mezinov, M.D., Head, Depart. of Purulent Surgery, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; mezinov.andre@yandex.ru

Anton S. Simonov, M.D., Depart. of Purulent Surgery, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; anton_simonov91@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-5860>

Evgeny V. Samar, M.D., Depart. of Traumatology and Orthopedics, City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhniy Novgorod, Russia; samar-evgenij@yandex.ru

Комплексный подход к лечению хронического рецидивирующего цистита

Д.Р. Саяпова*, А.Ю. Зубков, Т.М. Ибрагимов

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Хронический цистит превалирует среди заболеваний мочевыводящих путей. В связи с большой распространённостью среди женщин эта проблема остаётся одной из наиболее актуальных в медицине.

Цель. Оценить эффективность препарата гиалуроната натрия в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита.

Материал и методы исследования. В наблюдение включены 60 пациенток с подтверждённым клиническим диагнозом «хронический рецидивирующий цистит» в клинике Казанского государственного медицинского университета за период с июля 2020 г. по июль 2021 г. Для определения эффективности лечения пациентки были разделены на группы методом копи-пара. Первую группу (основную) составили 30 женщин, получающих противовоспалительную терапию, местное лечение инстилляциями колларгола. После этого больным назначали местно препарат гиалуроната натрия в дозе 40 мг (50 мл) 1 раз в неделю в течение 1 мес. Вторая группа (контрольная) также включала 30 пациенток, которые получали только противовоспалительную терапию и местное лечение колларголом. Средний возраст наблюдаемых пациенток составил $30,5 \pm 1,5$ года: пациенток первой группы — $31,1 \pm 1,5$ года, пациенток второй группы — $31,9 \pm 1,3$ года. Всем больным проводили контрольную цистоскопию, ультразвуковое и уродинамическое исследования на 15-й и 30-й дни лечения. Методами статистической обработки послужили t-тест Уэлча, тест Фишера и дисперсионный анализ с повторными наблюдениями.

Результаты. Лечение завершили все пациентки обеих групп. При наблюдении зарегистрировано значительное уменьшение количества мочеиспусканий (до 6 раз в сутки) и urgentных позывов у 86,6% женщин основной группы в сравнении с 60% контрольной группы ($p < 0,05$). Проведённая контрольная цистоскопия на запланированный 15-й день лечения показала положительную динамику в процессе восстановления слизистой оболочки мочевого пузыря при воздействии колларгола. У всех пациенток первой группы отсутствовали изменения со стороны слизистой оболочки мочевого пузыря. В первой группе отмечена положительная динамика со стороны уродинамических показателей по сравнению со второй группой.

Вывод. Препарат гиалуронат натрия, который был включён в комплексную терапию хронического рецидивирующего цистита, ускоряет процесс регенерации слизистой оболочки мочевого пузыря после проведённого местного лечения колларголом и сокращает сроки её восстановления.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий цистит, гиалуронат натрия.

Для цитирования: Саяпова Д.Р., Зубков А.Ю., Ибрагимов Т.М. Комплексный подход к лечению хронического рецидивирующего цистита. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):317–323. DOI: 10.17816/KMJ2022-317.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-317

A complex approach to the chronic recurrent cystitis treatment

D.R. Sayapova*, A.Yu. Zubkov, T.M. Ibragimov
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

*Для переписки: Sayapova.69@mail.ru

Поступила 24.08.2021; принята в печать 11.10.2021;
опубликована: 12.04.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: Sayapova.69@mail.ru

Submitted 24.08.2021; accepted 11.10.2021;
published: 12.04.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. Chronic cystitis is the dominating urinary tract disease. Due to its high prevalence among women, this issue remains topical in medicine.

Aim. To evaluate the effectiveness of the sodium hyaluronate in the complex treatment of chronic recurrent cystitis.

Material and methods. The research included 60 patients with a confirmed clinical diagnosis of “chronic recurrent cystitis” in the clinic of Kazan State Medical University for the period from July 2020 to July 2021. To evaluate the effectiveness of treatment, the patients were divided into groups using the copy-pair method. The first (main) group included 30 women receiving anti-inflammatory therapy and local treatment with collargol instillations. After that, the patients were prescribed the topical use of sodium hyaluronate: 40 mg (50 ml) once a week for 1 month. The second (control) group also included 30 patients who received only anti-inflammatory therapy and local treatment with collargol. The average age of the observed patients was 30.5 ± 1.5 years: in the first group — 31.1 ± 1.5 years, in the second group — 31.9 ± 1.3 years. All patients underwent control cystoscopy, ultrasound and urodynamic examinations on the 15th and 30th day of treatment. The Welch's t-test, Fisher's test, analysis of variance with repeated observations were used as statistical data analysis methods.

Results. Treatment was completed by all patients in both groups. The patients' management showed a significant decrease in the number of urination (up to 6 times a day), and urgent uriesthesia was recorded in 86.6% of women in the main group compared to 60% in the control group ($p < 0.05$). The control cystoscopy performed on the planned 15th day of treatment showed positive dynamics in the bladder mucosa recovery under the collargol influence. All patients of the first group had no changes in the mucous membrane of the bladder. There was a positive dynamics of urodynamic parameters in the first group compared to the control group.

Conclusion. The sodium hyaluronate, which was included in the complex therapy of chronic recurrent cystitis, accelerates the process of the bladder mucosa regeneration after local treatment with collargol and reduces the time of its recovery.

Keywords: chronic recurrent cystitis, sodium hyaluronate.

For citation: Sayapova DR, Zubkov AY, Ibragimov TM. A complex approach to the chronic recurrent cystitis treatment. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):317–323. DOI: 10.17816/KMJ2022-317.

Актуальность

Цистит — широко распространённое заболевание, которое представляет большую проблему для женского организма. Это инфекционно-воспалительный процесс мочевого пузыря с поражением его слизистой оболочки. Хронический цистит представляет собой ещё и важную социально-экономическую проблему, так как это процесс длительный и наиболее сложный в плане его комплексного лечения.

Лечение хронического цистита должно включать комплексную терапию, учитывая этиологию и патогенез данного заболевания.

У 40% пациентов хронический цистит встречается в работоспособном возрасте (20–40 лет) [1, 2] и в 50% случаев приводит к нарушению работоспособности [3–5].

У 50% женщин хотя бы раз в жизни были проявления инфекции со стороны мочевыводящих путей [1]. При этом у половины из них в период 6–11 мес происходил рецидив инфекции, а у 50% пациенток рецидив возникал 3 раза в год и чаще [6, 7].

Для эффективности терапии целесообразно комплексное лечение, которое включает антибактериальную терапию, стабилизаторы гликозаминогликанового слоя с иммунотерапией и фитотерапией [8–10]. В дополнение к этому

в стационарах часто используют и местное лечение [11, 12] в виде инстилляций различных препаратов, которые порой служат одним из самых эффективных методов лечения [13].

Однако часто используемый в качестве местной терапии колларгол может вызывать лёгкий ожог слизистой оболочки мочевого пузыря [13]. В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке зарегистрирован препарат гиалуроновой кислоты — Уро-гиал, разработанный компанией МКС Laboratories. Гиалуронат натрия — вязкоэластичный протектор межклеточного вещества уротелия мочевого пузыря и уретры, он создаёт плёнку на поверхности слизистой оболочки, ускоряет её регенерацию [14, 15].

Цель

Цель исследования — изучение эффективности гиалуроната натрия в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 пациенток с установленным диагнозом «хронический рецидивирующий цистит», которые были распределены на две группы (каждая включала по

Таблица 1. Характеристика показателей пациенток

Показатели	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
Возраст пациенток, годы	31,9±3,8	30,8±2,7	0,1473
Средняя длительность хронического цистита, дни	5 (4; 5,72)	5 (4; 5)	0,5803
Бактериурия до 10 ³ КОЕ	15	14	≈1
Бактериурия свыше 10 ³ КОЕ	13	14	≈1
Учащённое мочеиспускание до 18 раз в сутки	8	9	≈1
Учащённое мочеиспускание до 16 раз в сутки	22	21	≈1
Ургентные позывы до 30 раз в сутки	15	13	0,7966
Ургентные позывы до 26 раз в сутки	15	17	0,7966

Примечание: КОЕ — колониеобразующие единицы.

Таблица 2. Характеристика данных пациенток по результатам цистоскопии

Данные цистоскопии	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
Диффузная гиперемия	7	8	≈1
Отёчность слизистой оболочки	14	12	0,7920
Изменения в треугольнике Льюто	17	15	0,7940
Трабекулярность слизистой оболочки	25	26	≈1

30 пациенток). Выборка была сформирована методом копи-пара: при формировании групп учитывали возраст пациенток, среднюю длительность хронического цистита, уровень бактериурии, частоту мочеиспусканий и наличие ургентных позывов.

Средний возраст наблюдаемых пациенток составил 30,5±1,5 года: у пациенток первой группы — 31,1±1,5 года, у женщин второй группы — 31,9±1,3 года. Статистически значимых различий по возрасту не было.

Все пациентки при поступлении предъявляли жалобы на болезненное учащённое мочеиспускание небольшими порциями, явления дискомфорта и боли над лоном, императивные позывы на мочеиспускание. Продолжительность течения данного заболевания составляла 3–7 лет.

Пациентки были обследованы по стандартному диагностическому алгоритму в условиях стационара: общий анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам, биохимическое исследование крови, заполнение дневника мочеиспускания в течение 3 дней, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, урофлоуметрия.

Критерии включения:

- установленный в условиях стационара диагноз хронического рецидивирующего цистита;
- учащённое мочеиспускание более 10–15 раз в сутки;

– объём остаточной мочи по данным ультразвукового исследования не более 100 мл;

– императивные позывы, боли при мочеиспускании;

– бактериурия, лейкоцитурия.

Критерии исключения:

– опухоли мочевого пузыря;

– нейрогенный мочевой пузырь;

– камни мочевого пузыря;

– применение препаратов для лечения хронического цистита;

– недержание мочи;

– гинекологические заболевания;

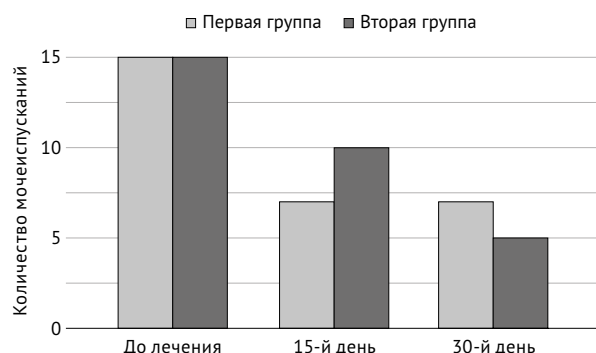
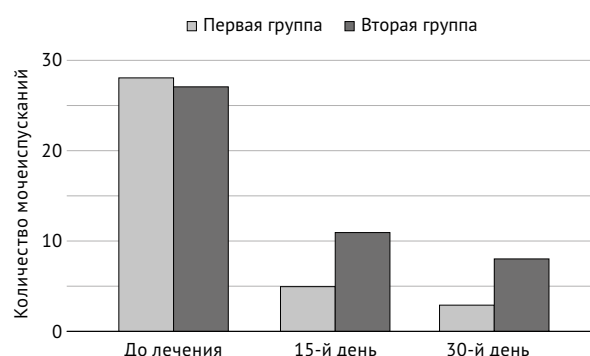
– лучевой цистит.

Пациентки, которые соответствовали нашим критериям включения, были распределены на две группы (по 30 человек). Их сравнили по данным анамнеза, возрасту, клиническим симптомам, лабораторным данным. Данные показатели в обеих группах были практически одинаковыми. Сравнимость основной и контрольной групп по их исходным показателям представлена в табл. 1 и 2.

Пациенткам основной группы назначали антибактериальные препараты в соответствии с данными по чувствительности микрофлоры с последующим применением местного лечения: инстилляции 1% водного раствора серебра №10 (колларгола). Гиалуронат натрия назначали сразу после завершения местного лечения колларголом в опорожнённый мочевой пузырь 1 раз в неделю в течение 1 мес в амбулаторном

Таблица 3. Основные бактериальные возбудители по данным бактериального посева до начала лечения (%)

Возбудитель	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
<i>Escherichia coli</i>	72,0	73,1	0,91
<i>Proteus mirabilis</i>	5,4	4,8	0,91
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,0	7,4	0,91
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,8	5,7	0,91
<i>Enterococcus spp.</i>	5,1	6,3	0,91
Другие	4,7	2,7	0,91

**Рис. 1.** Количество мочеиспусканий по данным дневников мочеиспусканий**Рис. 2.** Количество ургентных позывов по данным дневников мочеиспускания

режиме в дозе 40 мг (50 мл). Общее время экспозиции гиалуроната натрия в мочевого пузыря составляло 1,5–2 ч [7].

Вторая группа (контрольная), в которую вошли 30 пациенток, получала антибактериальную терапию соответственно чувствительности по бактериальному посеву и инстилляции колларголом. Длительность нашего наблюдения за пациентками составила 30 дней.

Антибактериальную терапию проводили в течение 10 дней препаратами в зависимости от чувствительности к бактериальному посеву.

Эффективность лечения гиалуронатом натрия в основной группе по сравнению с контрольной группой оценивали через 15 и 30 дней после начала лечения. Регистрировали следующие показатели: частота мочеиспусканий и ургентных позывов, объем остаточной мочи, объем мочеиспускания.

Сравнение количественных показателей проводили с использованием t-теста Уэлча, для качественных показателей применяли точный тест Фишера. Для оценки значимости статистических различий зависимых показателей использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Материалом исследования послужили выкопировки данных лабораторных исследований пациенток из историй болезней.

Результаты и обсуждение

По результатам бактериологического исследования мочи у всех пациенток выявлена бактериурия (табл. 3).

Наблюдения показали, что у пациенток обеих групп в процессе лечения отмечена положительная динамика в симптоматике заболевания, но у больных в основной группе на фоне лечения гиалуронатом натрия положительная динамика была более выраженная ($p < 0,05$).

На 15-й день произошло уменьшение количества мочеиспусканий до 6 раз в сутки у 28 (93,3%) пациенток основной группы и до 9 раз в сутки у 24 (80%) женщин второй группы ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение количества ургентных позывов до 6 раз в сутки у 26 (86,6%) пациенток первой группы и до 10 раз в сутки у 18 (60%) пациенток второй группы ($p < 0,05$) по результатам дневников мочеиспускания. На 30-й день после начала лечения зарегистрировано уменьшение количества мочеиспусканий до 5 раз в сутки у 30 (100%) пациенток первой группы и до 8 раз в сутки у 27 (90%) пациенток второй группы. Результаты частоты мочеиспусканий и количество ургентных позывов по данным мочеиспусканий представлены на рис. 1 и 2.

По данным цистоскопии в обеих группах до начала лечения была картина, характеризующая хронический цистит. И в первой, и

Таблица 4. Усреднённые показатели урофлоуметрии у женщин первой и второй групп до и в процессе лечения

Показатель	До лечения		15-й день		30-й день		p
	Первая группа	Вторая группа	Первая группа	Вторая группа	Первая группа	Вторая группа	
TQ, с	6,8±0,5	6,6±0,4	7,5±0,3	7,2±0,3	8,6±0,3	8,1±0,2	0,040
Q _{Max} , мл/с	37,2±0,4	37,3±0,6	35,0±0,2	35,8±0,3	30,1±0,1	33,1±0,2	0,037
V _{Comp} , мл	102,1±3,0	102,1±2,4	122,0±2,2	123,1±2,0	137,0±1,7	131,0±1,7	0,015

Примечание: TQ — время мочеиспускания; Q_{Max} — максимальная объёмная скорость тока мочи; V_{Comp} — объём выделенной мочи.

во второй группах отмечены диффузная гиперемиа слизистой оболочки мочевого пузыря, гиперемиа слизистой оболочки в области треугольника Льюто, трабекулярность, отёчность слизистой оболочки (см. табл. 2).

На 15-й день лечения проводили контрольную цистоскопию, результаты которой показали отсутствие патологических изменений в первой группе у всех 30 пациенток. В контрольной группе у 7 (23,3%) пациенток сохранялась трабекулярность слизистой оболочки мочевого пузыря.

Всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование с определением объёма мочеиспускания, количества остаточной мочи и толщины пузырной стенки.

Через 15 дней лечения в основной группе функциональная ёмкость мочевого пузыря увеличилась у 28 (93,34%) пациенток и составила 125,5±3,4 мл. Объём остаточной мочи уменьшился и был не более 53,0±10,1 мл. Также уменьшилась толщина пузырной стенки до 5,0±0,5 мм. У 17 пациенток второй группы ёмкость мочевого пузыря составила 130,5±2,9 мл. Остаточная моча в количестве 63,0±8,2 мл обнаружена у 15 пациенток.

На 30-й день отмечено увеличение ёмкости мочевого пузыря (185,3±18,7 мл) и объёма мочеиспускания (142,8±24,6 мл). Толщина пузырной стенки составила 3,4±0,3 мм. Во второй группе у 6 (20%) пациенток остаточная моча сохранялась в объёме 64,0±8,2 мл, что было одним из симптомов нарушения мочеиспускания.

Уродинамический контроль с определением средней и максимальной скорости мочеиспускания после проведённого лечения показал значительное улучшение скорости мочеиспускания.

До проведённого лечения по результатам ультразвукового исследования у 17 (56,6%) пациенток основной группы было установлено наличие остаточной мочи в количестве 60,2±0,2 мл. В контрольной группе

такой же объём остаточной мочи определялся у 19 (63,3%) пациенток.

На 30-й день лечения у 1 (3,0%) пациентки в группе лечения Уро-гиалом определялась остаточная моча объёмом 52 мл. В контрольной группе у 7 (23,3%) пациенток количество остаточной мочи составило 68,2±0,2 мл.

Всем пациенткам проводили уродинамическое исследование с обязательным определением средней и максимальной скорости мочеиспускания. Уродинамический контроль на 15-й и 30-й день лечения показал значительное улучшение показателей урофлоуметрии. До лечения у всех пациенток обеих групп были зафиксированы повышение максимальной скорости потока мочи, понижение объёма мочеиспускания, уменьшение времени мочеиспускания. После проведённого лечения уменьшение скорости потока, увеличение объёма и продолжительности мочеиспускания были значительно выражены в основной группе женщин, которым был назначен Уро-гиал.

В табл. 4 представлена динамика показателей урофлоуметрии основной и контрольной групп до и в процессе лечения.

Результаты наблюдения показали, что проведённая комплексная терапия в основной группе оказалась более эффективной в сравнении с контрольной группой. Эффективность гиалуроната натрия подтверждена положительными результатами в наблюдаемой симптоматике заболевания. Отмечены двукратное уменьшение частоты мочеиспусканий и ургентных позывов, уменьшение среднего объёма остаточной мочи, увеличение объёма мочеиспускания. Ультразвуковое динамическое исследование показало изменение толщины стенки мочевого пузыря.

Вывод

Применение гиалуроната натрия в комплексной терапии хронического рецидивирующего цистита способствует ускорению регенерации слизистой оболочки мочевого пузыря,

улучшает показатели уродинамического исследования, нормализует количество мочеиспусканий и императивных позывов.

Участие авторов. А.Ю.З. — руководитель работы; Д.Р.С. и Т.М.И. — проведение исследования, сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Вахтель В.М., Лукьянович П.А. Лечение больных хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения в комплексе с фототерапией с использованием аппарата «Светозар». *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13(4):821–824. [Gyaurgiev TA, Kuzmenko AV, Vachtel VM, Lukyanovich PA. Treatment of patients with chronic recurrent bacterial cystitis in the acute stage in combination with phototherapy using the apparatus "Svetozar". *Sistemnyy analiz i upravlenie biomeditsinskikh sistemakh*. 2014;13(4):821–824. (In Russ.)]
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Гаджиева З.Г., Локшин К.Л., Миркин Я.Б. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(45):8–11. [Glybochko PV, Alyaev YuG, Gadzhieva ZG, Lokshin KL, Mirkin YaB. The use of hyaluronic acid in the treatment of chronic cystitis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(45):8–11. (In Russ.)]
3. Faxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*. 2003;9(1):53–70. DOI: 10.1067/mda.2003.7.
4. Синякова Л.А. Современные взгляды на антибактериальную терапию мочевых путей. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2010;(1 S):79–82. [Sinyakova LA. Contemporary views on antibiotic therapy of the urinary tract. Management tactics for patients with recurrent cystitis. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2010;(1 S):79–82. (In Russ.)]
5. Неймарк Б.А. Лечение стойкой дизурии у женщин. *Урология*. 2003;(3):16–20. [Neimark BA. Treatment of persistent dysuria in females. *Urologiya*. 2003;(3):16–20. (In Russ.)]
6. Abrams P, Cardozo J, Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol and Urodyn*. 2002;21:167–168. DOI: 10.1002/nau.10052.
7. Гаджиева Ж.К. *Нарушения мочеиспускания*. Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 176 с. [Gadzhieva ZhK. *Narusheniya mocheispuksaniya*. (Urination disorders.) YuG Alyaev, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 176 p. (In Russ.)]
8. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. *Урология. Российские клинические рекомендации*. М.: Медфорум-Альфа; 2018. 544 с. [Alyayev YuG, Glybochko PV, Pushkar' DYU. *Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii*. (Urology. Russian clinical guidelines.) Moscow: Medforum-Al'fa; 2018. 544 p. (In Russ.)]
9. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F. Guidelines Associates: T Mezei, A Pilatz, B Pradere, R Veeratterapillay. European Association of Urology (EAU). *Guidelines on urological infections*. EAU-2019. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2019.pdf> (access date: 14.07.2021).
10. *Урология. Российские клинические рекомендации*. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 480 с. [Urologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. (Urology. Russian clinical guidelines.) YuG Alyaev, PV Glybochko, DY Pushkar', editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 480 p. (In Russ.)]
11. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Сопотов А.В. Коррекция нарушений микроциркуляции у больных хроническим циститом с использованием пеллоидотерапии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5):139. [Neimark AI, Neimark BA, Sopotov AV. Correction of microcirculation disturbances in patients with chronic cystitis by using peloidotherapy. *Modern problems of science and education*. 2015;(5):139. (In Russ.)]
12. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жарких А.В., Шабудина Н.О. Оценка состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Урологические ведомости*. 2012;2(2):26–31. [Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Zarkih AV, Shabudina NO. Assessment of microcirculation's condition of the bladder wall at women with chronic recurrent cystitis. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;(2):26–31. (In Russ.)]
13. Переверзев А.С., Коган М.И. *Инфекции и воспаление в урологии*. М.: АБВ-пресс; 2007. 224 с. [Pereverzev AS, Kogan MI. *Infektsii i vospalenie v urologii*. (Infection and inflammation in urology.) Moscow: ABV-press; 2007. 224 p. (In Russ.)]
14. Сорокин Д.А., Севрюков Ф.А., Малинина О.Ю., Зорин Д.Г. Применение гиалуроновой кислоты (препарата УРО-ГИАЛ) после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(2):20–24. [Sorokin DA, Sevryukov FA, Malinina OYu, Zorin DG. Hyaluronic acid (URO-HYAL) after transurethral endoscopic surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;(2):20–24. (In Russ.)]
15. Саяпова Д.Р., Зубков А.Ю. Комбинированная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита. *Казанский медицинский журнал*. 2021;101(4):603–608. [Sayapova DR, Zubkov AYU. Combination therapy in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis. *Kazan Medical Journal*. 2021;101(4):603–608. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-603.

Сведения об авторах

Саяпова Динара Равильевна, канд. мед. наук, асс., каф. урологии им. акад. Э.Н. Ситдыкова, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ; Sayapova.69@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3221-7872>

Зубков Алексей Юрьевич, канд. мед. наук, доц., каф. урологии им. акад. Э.Н. Ситдыкова, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ; заслуженный врач РТ; dr.alexz@icloud.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1727-8995>

Ибрагимов Тимур Маратович, студент, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ; Ibragimov.20024@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1122-0132>

Author details

Dinara R. Sayapova, M.D., Cand. Med. Sci., Assistant, Department of Urology named after E.N. Sitdykov, Kazan State Medical University; Sayapova.69@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3221-7872>

Alexey Yu. Zubkov, M.D., Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Urology named after E.N. Sitdykov, Kazan State Medical University; dr.alexz@icloud.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1727-8995>

Timur M. Ibragimov, M.D., student, Kazan State Medical University; Ibragimov.20024@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1122-0132>

История назначения В.М. Бехтерева в Императорский Казанский университет

А.С. Созинов, В.Д. Менделевич, И.А. Митрофанов*

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

На основании архивных данных и литературных источников описаны история и причины назначения В.М. Бехтерева в Императорский Казанский университет. Приведены данные, что уже с 60-х годов XIX века профессорами анатомии, физиологии, а также клиницистами и психологами Казанского университета были начаты комплексные исследования нервной системы в рамках специально созданного психофизиологического отделения Общества естествоиспытателей. Казанская научная общественность была знакома с экспериментальными работами приват-доцента Императорской военно-медицинской академии В.М. Бехтерева и видела в нём человека, способного продолжить исследования нервной системы, активно проводившиеся в Казани. Профессора медицинского факультета нуждались в появлении в университете единомышленника в лице В.М. Бехтерева для поддержки научных взглядов на роль физиологии нервной системы в формировании психических явлений человека, а также продолжения комплексных исследований нервной системы, начатых в рамках психофизиологического отделения Общества естествоиспытателей. Инициатором приглашения В.М. Бехтерева на должность профессора психиатрии стал профессор-физиолог Н.О. Ковалевский, который активно занимался изучением физиологии нервной системы и оказывал содействие молодому профессору в научной и организационной деятельности почти весь период его работы в Казани. Владимир Михайлович был единогласно избран Советом медицинского факультета и, несмотря на направление в заграничную командировку, с 1 августа 1885 г. возглавил кафедру психиатрии Казанского университета. **Ключевые слова:** Бехтерев, Ковалевский, история психиатрии, история психологии, Казанский университет.

Для цитирования: Созинов А.С., Менделевич В.Д., Митрофанов И.А. История назначения В.М. Бехтерева в Императорский Казанский университет. *Казанский мед. ж.* 2022;103(2):324–333. DOI: 10.17816/KMJ2022-324.

HISTORICAL ARTICLE | DOI: 10.17816/KMJ2022-324

The history of the appointment of V.M. Bekhterev to the Imperial Kazan University

A.S. Sozinov, V.D. Mendelevich, I.A. Mitrofanov*
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

In this article, based on archival data and literary sources, the history and reasons for the appointment of V.M. Bekhterev to the Imperial Kazan University are described. Since the sixties of the 19th century, anatomy and physiology professors, as well as clinicians and psychologists of Kazan University, started comprehensive studies of the nervous system within the framework of a specially created psychophysiological department of the Society of Naturalists. Kazan scientific community was familiar with the experimental work of V.M. Bekhterev, the assistant of the Imperial Military Medical Academy, and considered him capable of continuing research on nervous system, which was actively carried out in Kazan. The professors of the medical faculty needed a like-minded person like V.M. Bekhterev at the university to support their scientific views on the role of the nervous system physiology in human mental phenomena formation, as well as to continue the nervous system complex studies, which were started in the framework of the psychophysiological department of the Society of Naturalists. The initiator of the invitation

*Для переписки: ivan.mitrofanov@kazangmu.ru
Поступила 05.11.2021; принята в печать 21.12.2021;
опубликована: 12.04.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ivan.mitrofanov@kazangmu.ru
Submitted 05.11.2021; accepted 21.12.2021;
published: 12.04.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

of V.M. Bekhterev as a physiology professor was N.O. Kovalevskiy, who was actively studying the nervous system physiology and supporting the young professor in his scientific and organizational activities for almost the entire period of his work in Kazan. Vladimir Mikhailovich was unanimously elected by the Council of the Faculty of Medicine, and despite being sent on a business trip abroad, he became a head of the Department of Psychiatry at Kazan University from August 1, 1885.

Keywords: Bekhterev, Kovalevskiy, history of psychiatry, history of psychology, Kazan University.

For citation: Sozinov AS, Mendelevich VD, Mitrofanov IA. The history of the appointment of V.M. Bekhterev to the Imperial Kazan University. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(2):324–333. DOI: 10.17816/KMJ2022-324.

Научная деятельность Владимира Михайловича Бехтерева (рис. 1) стала яркой страницей в истории Императорского Казанского университета. Молодой 28-летний профессор психиатрии, получив в 1885 г. в заведование кафедру, блестяще реализовал свои исследовательские и организаторские способности. Приглашению В.М. Бехтерева в Казань предшествовал ряд событий.

29 января 1884 г. директор Казанской окружной лечебницы и профессор Императорского Казанского университета по курсу психиатрии А.У. Фрезе в связи с ухудшением состояния здоровья уже не мог читать лекции студентам и обратился к попечителю Казанского учебного округа П.Н. Масленникову с прошением об отставке [1].

4 февраля 1884 г. профессор А.У. Фрезе скончался, и его должности ординарного профессора в Казанском университете и директора Окружной психиатрической лечебницы оказались незамещёнными.

29 марта 1884 г. на заседании медицинского факультета Императорского Казанского университета были представлены два кандидата на должность преподавателя психиатрии — доцент Харьковского университета П.И. Ковалевский и приват-доцент Военно-медицинской академии В.М. Бехтерев [2].

Павел Иванович Ковалевский (рис. 2) был известен российской научной общественности своими анатомо-физиологическими и клиническими исследованиями, а также работами в области судебной психиатрии.

В своей научной и практической деятельности П.И. Ковалевский продолжал развивать идеи А.У. Фрезе, у которого он в 1878 г. проходил обучение в Казанской окружной лечебнице. С 1879 г. доцент П.И. Ковалевский исполнял обязанности старшего врача Харьковской губернской больницы и заведующего домом умалишённых. Последнее обстоятельство было особо отмечено представившими его профессорами офтальмологом Е.В. Адамюком и терапевтом Н.А. Виноградовым. Они рассчитывали, что после приглашения П.И. Ковалевского в университет его административные навыки и организатор-



Рис. 1. В.М. Бехтерев. Елабужский государственный историко-архитектурный и художественный музей-заповедник



Рис. 2. П.И. Ковалевский. Музей истории Республиканской клинической психиатрической больницы им. акад. В.М. Бехтерева

ский опыт будут приняты во внимание Министерством внутренних дел, и он станет лучшим кандидатом на должность директора Казанской окружной лечебницы.

Не исключено, что профессора Е.В. Адамюк и Н.А. Виноградов уже обсудили это с П.И. Ковалевским, потому что на заседании факультета 29 марта 1884 г. они сообщили, что Павел Иванович «выразил своё согласие на переход в Казань», причём из-за отсутствия ставки профессора был согласен на доцентский оклад [3].

Инициатива профессоров была понятна. А.У. Фрезе был приглашён в Казанский уни-

верситет уже после назначения директором лечебницы и совмещал должности. Опасаясь, что новый директор, которого назначит Министерство внутренних дел, может оказаться «не вполне способным преподавателем», они решили пригласить учёного, который, как и А.У. Фрезе, наряду с научной и педагогической деятельностью сможет возглавить Казанскую окружную лечебницу и в должности её директора сохранит клиническую базу университета.

То, что с этим предложением выступил профессор Н.А. Виноградов, также не случайно, поскольку курс психиатрии в Казанском университете был организован в 1865 г. при возглавляемой им кафедре частной патологии и терапии. В соответствии с университетским уставом 18 июня 1863 г. он нес ответственность за «систематическое и клиническое изложение учения о нервных и душевных болезнях» [4].

С альтернативным представлением на заседании медицинского факультета выступил профессор-физиолог Николай Осипович Ковалевский (рис. 3). Его представление в Совет факультета подписал также профессор судебной медицины И.М. Гвоздев: «Так как за смертью нашего уважаемого товарища А.У. Фрезе факультету предстоит озаботиться замещением психиатрии в нашем Университете, то я позволю себе обратить внимание факультета на лицо, которое может с достоинством занять вакантное место. Я разумею приват-доцента Императорской Военно-медицинской академии Бехтерева...» [3].

В своём представлении профессор Н.О. Ковалевский кратко привёл биографию Владимира Михайловича и рассказал о его научной деятельности, сделав акцент на экспериментальном направлении его исследований: «... Со дня окончания курса и до настоящего времени г. Бехтерев неустанно трудился по избранной им специальности. Не довольствуясь одними наблюдениями над клиническим материалом с нервными и психическими страданиями, г. Бехтерев посвятил очень много труда экспериментальным исследованиям нервной системы. Выработав замечательную технику, позволившую ему провести одни из труднейших вивисекций над животными, и владея при этом большой наблюдательностью, г. Бехтерев приобрёл самостоятельно воззрение на отправления различных отделов центральной нервной системы и тем подготовил себе научную основу для выяснения патологических явлений. Плоды трудов г. Бехтерева мы видим в длинном ряде его статей по психиатрии, нервной патологии и нервной физиологии... То,



Рис. 3. Н.О. Ковалевский. Труды Общества естествоиспытателей при Императорском Казанском университете, т. 20. Казань; 1889

что я смог собрать из сочинений г. Бехтерева, я представляю на суд факультета и предлагаю автора их кандидатом на вакантную должность по предмету психиатрии. Желательно было бы, чтобы факультет ввиду значения психиатрии в сфере медицинских наук и ввиду учёных достоинств кандидата подвергнул его баллотированию в звание экстраординарного профессора» [3].

К своему докладу Н.О. Ковалевский приложил список работ Бехтерева.

Желание маститого учёного, крупнейшего отечественного физиолога Н.О. Ковалевского пригласить молодого петербургского приват-доцента В.М. Бехтерева в Императорский Казанский университет было явно неслучайным. Профессор Ковалевский сам в своих исследованиях уделял большое внимание вопросам экспериментального изучения физиологии нервной системы и справедливо считал, что научно-исследовательская работа Бехтерева в Казани продолжится в этом направлении.

Н.О. Ковалевский в 70-х годах XIX века возглавлял Общество естествоиспытателей Императорского Казанского университета, был одним из организаторов и активным участником созданной при нём психофизиологической секции. Её целью было «сведение и объединение в одно целое всех специальных опытов и наблюдений, касающихся физиологических функций нервной системы и психических явлений жизни человека и других животных» [5].

Идея создания психофизиологической секции, предполагавшей расширение исследований деятельности нервной системы за счёт установления её связи с клиническими проявлениями душевной деятельности, была высказана казанским профессором-зоологом Н.П. Вагнером ещё 25 августа 1869 г. на Втором

съезде русских естествоиспытателей в Москве. Он был убеждён, что разработка важнейших общих проблем науки не под силу отдельным учёным, за неё должны взяться *«целые правильно организованные корпорации учёных, основанные специально для этой цели»* [6].

Профессор Н.П. Вагнер предложил создать такую психофизиологическую секцию в Казани, объяснив своё решение наличием необходимых научных сил для реализации подобных исследований: *«не говоря уже о достаточном числе интересующихся и занимающихся этим предметом, здесь в Казани находится пока ещё единственное для целой России заведение, в котором можно найти громадный материал для психиатрических наблюдений»* [7]. Профессор имел в виду открывшийся 1 июля 1869 г. первый в России Казанский окружной дом умалишённых.

20 сентября 1869 г. в Казани состоялось первое заседание психофизиологической секции, в состав которой были включены анатом П.Ф. Лесгафт, гистолог К.А. Арнштейн, физиолог Н.О. Ковалевский, биохимик А.Я. Данилевский, зоолог Н.П. Вагнер, патолог А.В. Петров, гигиенист А.И. Якобий, философ и психолог М.М. Троицкий.

Из протокола заседания [8] известно, что идея совместной разработки важнейших вопросов изучения нервной системы была с интересом встречена многими преподавателями Казанского университета, которые изначально не были включены в число участников, но пришли с желанием принять участие в работе секции. Благодаря этому появилась возможность значительно расширить первоначальную программу исследований, утверждённую в Москве. Было увеличено количество тем исследований по анатомии, гистологии, физиологии нервной системы и психологии. Кроме того, к работе присоединились профессора судебной медицины И.М. Гвоздев, офтальмологии Е.В. Адамюк и фармакологии И.М. Догель.

В марте 1870 г. состоялось второе заседание психофизиологической секции, на котором было заслушано два доклада: Н.П. Вагнера «О проявлении первых следов нервной деятельности у бесформенных животных» и Е.В. Адамюка «Об иннервации глазных движений». Третьего заседания не состоялось. После перевода профессора Н.П. Вагнера в Санкт-Петербургский университет в 1870 г. секция бездействовала в течение следующего года.

В 1871 г. в связи с «Лесгафтовской историей» Императорский Казанский университет покинули ещё восемь профессоров, в числе которых

были П.Ф. Лесгафт и А.Я. Данилевский. После их ухода психофизиологическая секция уже не смогла возобновить свою работу [5, 9].

Попытки членов Общества привлечь новые научные силы также ни к чему не привели, несмотря на организацию двух премий по 75 рублей «За лучшие оригинальные работы по анатомии и физиологии нервной системы, а также опытной психологии» для молодых специалистов [10].

Небольшой период работы психофизиологической секции Общества естествоиспытателей всё же дал свои результаты. Организация специального психофизиологического отделения объединила научные школы, уже сформированные к тому времени на медицинском факультете Казанского университета. Это положило начало изучению нервной системы методами естественных наук в ассоциации с психологией, развивавшейся в те годы как отрасль философского знания. После формального закрытия секции совместные исследования нервной системы и её связи с психическими явлениями человека были продолжены профессорами медицинского факультета Императорского Казанского университета в последующие годы уже вне Общества естествоиспытателей.

К концу XIX века сложилась казанская нейростологическая школа. Ещё до изобретения К.А. Арнштейном в 1887 г. новой методики прижизненной окраски нервных элементов метиленовым синим в лаборатории кафедры гистологии Императорского Казанского университета активно проводились нейроморфологические исследования. С 1875 г. под руководством профессора К.А. Арнштейна был выполнен цикл исследований гистологии периферической нервной системы, преимущественно посвящённый строению нервных окончаний и органов чувств [11].

Активно изучением нервной системы занимался профессор физиологии Н.О. Ковалевский. После избрания в академики и отъезда в Санкт-Петербург его учителя Ф.В. Овсянникова Н.О. Ковалевский возглавил экспериментальную физиологическую лабораторию медицинского факультета, ставшую в дальнейшем крупнейшим центром изучения физиологии в России.

В лаборатории профессора Н.О. Ковалевского вели исследования по широкому кругу проблем. Важное место было отведено изучению физиологии нервной системы: исследовали гуморальные механизмы передачи возбуждения в вегетативной нервной системе, изучали периферические рефлексy, рефлекторные взаимо-

действия между дыханием и кровообращением [6]. Более поздние исследования Н.О. Ковалевского и его учеников были посвящены изучению архитектоники коры головного мозга.

Изучая физиологию нервной системы, профессор Ковалевский не мог обойти стороной и её отношение к психическим процессам. Этой проблеме он посвятил свою актовую речь «Как смотрит физиология на жизнь вообще и психическую в особенности», которую прочитал 5 ноября 1876 г. на торжественном годовичном собрании Императорского Казанского университета.

Поводом для выбора этой темы стало выступление годом ранее доцента философии А.И. Смирнова, который в своей речи «О сознании и бессознательных духовных явлениях» заявил о том, что психические явления не могут быть предметом изучения физиологии [12]. По воспоминаниям присутствовавших на этом собрании в 1875 г.: *«по окончании акта профессор физиологии Ковалевский сказал, что будет ему отвечать в следующем году, и мы с нетерпением ожидали 5 ноября 1876 года»* [13].

В своей речи профессор Ковалевский утвердил положение, что «психическая деятельность без материального субстрата невозможна». Критикуя представления виталистов о существовании эфемерной «жизненной силы», которой приписывали регуляцию всех происходящих явлений в организме, Н.О. Ковалевский объяснял природу психических явлений с позиции физиологии нервной системы. Закончил свою речь Н.О. Ковалевский словами о необходимости развития объективных методик исследования функций мозга: *«Мерительными способами боролась физиология с витализмом в физических явлениях в жизни организма... мерительными способами ей суждено рассеять мрак, господствующий в понимании психических процессов. Первые лучи света в этом тёмном царстве уже блеснули. Надо только настойчивый труд — и язык чисел откроет перед нами таинственную работу мозга»* [14].

Выступление Н.О. Ковалевского имело широкий резонанс. С критикой его взглядов вновь выступил доцент-философ А.И. Смирнов. Его критическая статья с утверждением «Мнение о материальности психической жизни не просто не доказано, а просто невысказано» вышла отдельным изданием и была продублирована в том же номере Учёных записок Казанского университета, где была опубликована речь профессора Ковалевского [15]. На выступлении Николая Осиповича присутствовал архиепископ, которого, по словам современника [13],

«оскорбила» его речь. В Санкт-Петербургском еженедельнике «Церковный вестник» вышла заметка, автор которой, подписавшись инициалами С.Н.К., обвинил профессора, в том, что его *«...грубо-материалистическая фантазматика заявлялась публично, между прочим, и перед юношеством, ещё несколько не тронутым ветром разных антихристианских и антирелигиозных учений»* и, следовательно, не способных *«отличить положительно добытое наукой от произвольных гипотез»* [16]. Поддержал Н.О. Ковалевского его ассистент физиолог И.М. Шумков, опубликовав ответную статью «К вопросу о психической жизни», выразив своё полное согласие с мнением учителя [17].

Н.О. Ковалевский был крайне заинтересован в появлении в университете авторитетного единомышленника в лице В.М. Бехтерева для поддержки своих научных взглядов и возрождения работы психофизиологической секции Общества естествоиспытателей.

На заседании 29 марта 1884 г. профессора Е.В. Адамюк и Н.А. Виноградов, представившие доцента Харьковского университета П.И. Ковалевского, не знали, что 15 марта Министерство внутренних дел уже назначило на должность директора Казанской окружной лечебницы доктора медицины Л.Ф. Рагозина. Важным для университета дополнением к этому назначению стало указание министра внутренних дел графа Д.А. Толстого, что «больница по-прежнему будет служить клиникой для преподавания нервных и душевных болезней, и преподавателю будет предоставлено звание консультанта этой лечебницы» [2]. Позже В.М. Бехтерев отметил, что на этих условиях настояло Министерство народного просвещения [18].

Разделение должностей профессора психиатрии и директора Казанской окружной лечебницы произошло, как мы считаем, неслучайно. Не всё в руководстве А.У. Фрезе лечебницей устраивало Министерство внутренних дел.

Все 15 лет своей работы профессор Фрезе придерживался принципа: *«цель Правительственной лечебницы — лечить душевнобольных, подающих надежду на выздоровление, дело же призрения хроников должно лежать на земских учреждениях»* [19]. Реализуя эту концепцию, А.У. Фрезе в 1873 г. добился переименования Окружного дома умалишённых в Казанскую окружную лечебницу [20], а в 1875 г. ввёл «Положение о Казанской Окружной лечебнице во имя Божьей матери всех скорбящих», в котором закрепил, что лечебница предназначена преимущественно для душевнобольных, подающих надежду на выздоровление. Для неизле-

чимых больных он отвёл лишь десятую часть общего числа мест, то есть не более 20 [21].

Этот принцип был оправдан, поскольку проект создания окружных лечебниц, выдвинутый Министерством внутренних дел, предусматривал для вновь строящихся правительственных учреждений вести именно лечебную деятельность как наиболее трудную. Земские учреждения для душевнобольных сохранялись и брали на себя функцию призрения хронических пациентов, «не подающих надежду на выздоровление» [22].

Трудность доставки в Казань больных из соседних губерний и высокая плата за лечение, которую должны были внести их родственники (от 8 рублей 64 копеек до 13 рублей 26 копеек в месяц), привели к тому, что острых больных в лечебнице было мало [22, 23]. По этой причине для Министерства внутренних дел стоимость содержания лечебницы при пересчёте на одного больного достигала 580 рублей в год [24].

В 1873 г. министр внутренних дел России генерал-адъютант Тимашев после посещения Казанской окружной лечебницы в своём отчёте указал: «...хотя Лечебница отлично устроена и правильно содержится, но число незанятых в ней мест столь значительно, что содержание больных обходится очень дорого. Отделения же для душевнобольных при губернских больницах крайне неудовлетворительны и более похожи на места заключения, чем на лечебные учреждения...» [19]. В конце 70-х годов лечебницу посетил директор медицинского департамента Министерства внутренних дел Е.В. Пеликан, который также остался недоволен пустующими койками [19].

Разделением больных на нуждающихся в лечении и призрении были недовольны и местные земские власти, на содержании которых находился переполненный хроническими больными Казанский дом умалишённых.

«Незаполненные» койки сохранялись все годы руководства лечебницей А.У. Фрезе, несмотря на его поездки в соседние губернии для поиска «свежезаболевших» пациентов для лечебницы и обращения к коллегам в Казанское общество врачей с просьбой направлять в лечебницу острых душевнобольных, встречающихся в их практике [25].

Строгие критерии отбора больных, который А.У. Фрезе проводил лично, привели многих к выводу что «Казанская Окружная Лечебница при директоре-профессоре стала приобретать значение почти исключительно психиатрической клиники Университета, вследствие чего

принципиальное предназначение как окружной почти не выполнялось» [19].

Этого же взгляда придерживался и сменивший в должности директора А.У. Фрезе в 1884 г. Л.Ф. Рагозин, который решил проблему с заполняемостью коек за счёт больных земских учреждений.

Официальное уведомление о его назначении новым директором лечебницы направили ректору Казанского университета только 3 апреля 1884 г. [26], но об этом стало известно на заседании факультета 29 марта: «...По прочтении этих представлений некоторыми членами факультета было заявлено, что уже состоялось правительственное распоряжение о назначении директором Окружной лечебницы доктора Рагозина. Ввиду этого профессора Адамюк и Виноградов пожелали взять своё представление назад. Что касается представления профессоров Ковалевского и Гвоздева, то факультет определил: баллотировать на вакантное место Бехтерева» [2].

Следует отметить, что П.И. Ковалевский всё же возглавил кафедру психиатрии в Казани, но это случилось позже. В 1903 г. он был назначен в Казанский университет и проработал один год для получения звания заслуженного профессора. Однако и до этого периода Павел Иванович сотрудничал с Казанским университетом. Известно, что он приезжал в Казань в 1892 и 1894 г., когда назначался Министерством народного просвещения председателем медицинской испытательной комиссии в Казанский университет [27].

Протокола баллотировки Бехтерева в архивных документах мы не нашли, но сам Владимир Михайлович позже вспоминал, что был избран на профессорскую должность весной 1884 г. [18].

Планы занять кафедру в Казани были нарушены в начале мая в связи с направлением в заграничную научную командировку. В июне 1884 г. В.М. Бехтерев, не дожидаясь окончательного решения вопроса о своём назначении, отбыл в заграничную научную командировку в клиники западной Европы.

Во время своей работы в Лейпциге В.М. Бехтерев вступил в переписку с профессором Василием Марковичем Флоринским, заведовавшим кафедрой акушерства и женских болезней в Императорском Казанском университете, с которым познакомился в Петербурге весной 1884 г. В письме от 25 октября 1884 г. В.М. Бехтерев выразил беспокойство о возможном скором переводе в Казань: «По совету Николая Осиповича Ковалевского я отослал

недавно докладную записку (с моим *curriculum vitae*) в Министерство с просьбой о направлении меня на имеющуюся свободную кафедру по психиатрии и нервным болезням в Казани. Из адресованного мне на это дело письма проф. Мержеевского в Петербург я узнал, что Министерство направило его к начальнику Военно-Медицинской академии по этому поводу, и что отзыв обо мне уже послан в Министерство. Вместе с тем встречно запрос был сделан и попечителю Казанского округа. Если последний даст также благоприятный обо мне отзыв, то надо думать, что разрешение вопроса о замещении кафедры не заставит себя долго ждать...» [28].

Как оказалось, к этому времени министр народного просвещения И.Д. Делянов уже 30 сентября 1884 г. запросил мнение управляющего Казанским учебным округом о назначении В.М. Бехтерева на вакантную кафедру психиатрии.

Попечитель Казанского учебного округа П.Н. Масленников в своём ответе министру сначала поддержал кандидатуру Бехтерева. Спустя всего две недели он неожиданно поменял свою позицию и сообщил министру, что, пока назначение В.М. Бехтерева ещё не состоялось, он предлагает на заведование кафедрой систематического изучения нервных и душевных болезней уже преподающего в Казанском университете нервными болезнями доктора медицины Д.П. Сколозубова [29].

Дмитрий Петрович Сколозубов был назначен в Казанский университет доцентом по нервным болезням с 14 января 1884 г. [30], и до приезда Бехтерева ему было поручено читать курс душевных болезней. Вероятно, это обстоятельство его вполне устраивало, так как сразу после его назначения в Казань он обратился в Совет, а затем и Правление университета с просьбой отправить его в научную командировку в Париж «для лучшего ознакомления с методами клинического преподавания нервных и душевных болезней у профессоров Шарко и Маньяна» [31]. Доценту Д.П. Сколозубову была разрешена стажировка, и после возвращения в осеннем семестре он представил свою программу преподавания душевных болезней студентам медицинского факультета.

В то же время в Императорском Казанском университете ждали приезда Бехтерева. Об этом министру народного просвещения в ноябре 1884 г. написал ректор Н.Н. Булич: «Кафедра психиатрии и нервных болезней при действии Устава 1863 года была разделена между двумя преподавателями. По смер-

ти профессора Фрезе предложен на его место в факультет приват-доцент Военно-медицинской академии доктор Бехтерев... дело г. Бехтерева остановилось только по случаю введения нового Университетского Устава, которым установлен новый порядок замещения кафедр...» [32]. О том, что университет готовился к приезду Бехтерева, свидетельствует и тот факт, что в январе 1885 г. при распределении денег, выделенных университету, ректор отдельно сообщил медицинскому факультету, что за приглашёнными на должность профессорами А.И. Якобием (гигиенист) и В.М. Бехтеревым должны быть сохранены суммы их окладов [33].

Министр народного просвещения И.Д. Делянов, получивший самые лестные отзывы об удивительных способностях и научной активности В.М. Бехтерева от коллег молодого доктора медицины и, в первую очередь, от его руководителя профессора И.П. Мержеевского, написал письмо в Лейпциг, где в это время повышал свою квалификацию В.М. Бехтерев. Министр настойчиво предложил ему как можно скорее завершить командировку и занять кафедру в Казани.

В.М. Бехтерев, желая продолжить занятия за границей, в ответном письме министру «заменил прямой отказ» от профессорской должности в Казани «неприемлемыми, как мне казалось, условиями с моей стороны, которые я считал необходимым выставить в ответ на пригласительную бумагу Министра». Он писал, что для его работы в Казани необходимо устроить специальную клинику, создать и оборудовать особую лабораторию, учредить на кафедре должность ассистента [18, 34].

В.М. Бехтерев вспоминал, что, к своему удивлению, в ответном письме министра заявленные требования признавались «вполне основательными и подлежащими удовлетворению... Нечего и говорить, что я был вполне доволен таким результатом, и занятия мои пошли с удвоенной энергией...» [18].

В.М. Бехтерев был назначен экстраординарным профессором Императорского Казанского университета по курсу психиатрии с 1 августа 1885 г. [35].

По воспоминаниям В.М. Бехтерева, следующие «девять лет, проведённых мною в Казанском университете, сослужили мне большую службу и в научном отношении» [34]. Молодой профессор психиатрии, получив в заведование кафедру, смог самостоятельно определять направление своих исследований. Одним из итогов его работы стала публикация фунда-

ментального труда «Проводящие пути мозга». В Казани им были заложены основные научные направления деятельности, которые В.М. Бехтерев продолжал последующие годы.

Участие авторов. А.С.С. — руководство работой, анализ данных; В.Д.М., И.А.М. — сбор материала, анализ данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный архив РТ. Ф. 92. Оп. 1. Д. 16002. Л. 1. [National archive of Tatarstan. F. 92. R. 1. U. 16002. P. 1. (In Russ.)]
2. Национальный архив РТ. Ф. 977. Оп. Медфак. Д. 1631. Л. 62–65. [National archive of Tatarstan. F. 977. R. Medfak. U. 1631. P. 62–65. (In Russ.)]
3. Национальный архив РТ. Ф. 977. Оп. Медфак. Д. 1648. Л. 10–14 [National archive of Tatarstan. F. 977. R. Medfak. U. 1648. P. 10–14. (In Russ.)]
4. Сравнительная таблица уставов университетов 1884, 1863, 1835 и 1804 гг. С.-Петербург: Типо-литография Санкт-Петербургской тюрьмы; 1901. с. 137, 149. [Comparative table of the universities charters 1884, 1863, 1835 and 1804. St. Petersburg: Typo-lit. St.-Petersburg. Prison; 1901. p. 137, 149. (In Russ.)]
5. Протокол годового заседания Общества Естествоиспытателей при ИКУ. В сб.: *Протоколы заседаний Общества Естествоиспытателей при ИКУ первый (1869–1870) год*. Казань: Университетская типография; 1870. 158 с. [Protokol godichnogo zasedaniya Obshchestva Estestvoispytateley pri IKU. (Minutes of the annual meeting of the Society of Naturalists at the IKU.) In: *Minutes of meetings of the Society of Naturalists under the IKU first (1869–1870) year*. Kazan: University printing house; 1870. 158 p. (In Russ.)]
6. Григорян Н.А. *Казанская физиологическая школа*. М.: Наука; 1978. 159 с. [Grigoryan NA. *Kazan physiological school*. M.: Nauka; 1978. 159 p. (In Russ.)]
7. Протокол четвертого заседания Общества Естествоиспытателей при ИКУ 24 сентября 1869 г. В сб.: *Протоколы заседаний Общества Естествоиспытателей при ИКУ, первый (1869–1870) год*. Казань: Университетская типография; 1870. с. 22–24. [Protokol chetvyertogo zasedaniya Obshchestva Estestvoispytateley pri IKU 24 sentyabrya 1869 g. (Minutes of the fourth meeting of the Society of Naturalists at the IKU on September 24, 1869.) In: *Minutes of meetings of the Society of Naturalists under the IKU first (1869–1870)*. Kazan: University printing house; 1870. p. 22–24. (In Russ.)]
8. Протокол первого заседания психо-физиологического отделения Общества естествоиспытателей при Императорском Казанском университете 20 сентября 1869 г. Приложение к протоколам заседаний Общества за первый (1869–1870) год. Казань: Университетская типография; 1870. 4 с. [Protokol pervogo zasedaniya psikho-fiziologicheskogo otdeleniya Obshchestva estestvoispytateley pri Imperatorskom Kazanskom universitete 20 sentyabrya 1869 g. (Minutes of the first meeting of the psycho-physiological department of the Society of
9. Колесников А.Н. Первые годы Казанского Общества естествоиспытателей. *Труды Общества естествоиспытателей. Учёные записки Казанского государственного университета им. В.И. Ульянова-Ленина*. 1955;115(8):5–6. [Kolesnikov AN. The first years of the Kazan Society of Naturalists. *Proceedings of the Society of Naturalists. Uchenyye zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo Universiteta im. V.I. Ul'yanova-Lenina*. 1955;115(8): 5–6. (In Russ.)]
10. Протокол пятого заседания Общества Естествоиспытателей при Императорском Казанском Университете 24 сентября 1869 г. В сб.: *Протоколы заседаний Общества за первый (1869–1870) год*. Казань: Университетская типография; 1870. с. 29–30. [Protokol pyatogo zasedaniya Obshchestva Estestvoispytateley pri Imperatorskom Kazanskom Universitete 24 sentyabrya 1869 g. (Minutes of the fifth meeting of the Society of Naturalists at the Imperial Kazan University on September 24, 1869.) In: *Minutes of the Company meetings for the first (1869–1870) year*. Kazan: University printing house; 1870. p. 29–30. (In Russ.)]
11. Казанская нейрогистологическая школа. Кафедра гистологии Императорского Казанского университета, Казанского государственного медицинского института, Казанского государственного медицинского университета. Казань; 2014. 32 с. [Kazan neurohistological school. Department of Histology at the Imperial Kazan University, Kazan State Medical Institute, Kazan State Medical University. Kazan; 2014. 32 p. (In Russ.)]
12. Смирнов А.И. О сознательных и бессознательных духовных явлениях. Речь, произнесённая в торжественном годовом собрании Императорского Казанского Университета 5 ноября 1875 года. *Известия и учёные записки Императорского Казанского Университета*. 1875;XLII(6):893–948. [Smirnov AI. About conscious and unconscious spiritual phenomena. Speech delivered in the solemn annual meeting of the Imperial Kazan University on November 5, 1875. *Izvestiya i uchenyye zapiski Imperatorskogo Kazanskogo Universiteta*. 1875;XLII(6):893–948. (In Russ.)]
13. С.Г. Университет в 1870-х годах. Отрывки из воспоминаний. В кн.: *Литературный сборник к столетию Императорского Казанского Университета. Былое из университетской жизни*. Казань: Типография Императорского университета; 1904. 284 с. [SG. University in the 1870s. Excerpts from memories. In: *Literary collection of the centenary of the Imperial Kazan University. The former from university life*. Kazan: Tipografiya Imperatorskogo universiteta; 1904. 284 p. (In Russ.)]
14. Ковалевский Н.О. Как смотрит физиология на жизнь вообще и на психическую в особенности. (Речь, произнесённая в торжественном годовом собрании Императорского Казанского университета 5 ноября 1876 г.). В кн.: *Актовые речи: от Медицинского факультета до Медицинского университета (1814–2014)*. Под ред. А.С. Созинова, В.Ю. Альбицкого. Казань: Медицина; 2014. с. 159–173. [Kovalevskiy NO. *Kak smotrit fiziologiya na zhizn' voobshche i na psikhicheskuyu v osobennosti*. (Rech', proiznesennaya v torzhestvennom godichnom sobranii Imperatorskogo Kazanskogo universiteta 5 noyabrya 1876 g.) In: *How does physiology look at life in general and in psychic one in particular*. (Speech delivered in the solemn annual meeting of the Imperial Kazan University on November 5, 1876.) In: *Acts of Speech: from*

the Faculty of Medicine to the Medical University (1814–2014). Sozinov AS, Albitsky VYu, editors. Kazan: Medicine; 2014. p. 159–173. (In Russ.)]

15. Смирнов А.И. Механическое мировоззрение и психическая жизнь (по поводу речи Н.О. Ковалевского «Как смотрит физиология на жизнь вообще и психическую в особенности»). *Учёные записки Императорского Казанского университета*. 1877;XLIV(1):290–354. [Smirnov AI. Mechanical worldview and psychic life (As for the speech of Kovalevsky “How does physiology look at life in general and the psychic in particular”). *Uchenyye zapiski Imperatorskogo Kazanskogo Universiteta*. 1877;XLIV(1):290–354. (In Russ.)]

16. С.Н.К. Из Казани (о публичных актах — университетском и академическом). *Церковный вестник, издаваемый при Санкт-Петербургской духовной академии*. 1876;(47):5–6. [SNK. From Kazan (on public acts — university and academic). *Tserkovnyy vestnik, izdavaemyy pri Sankt-Peterburgskoy dukhovnoy akademii* 1876;(47):5–6. (In Russ.)]

17. Шумков И.М. К вопросу о психической жизни (по поводу критической заметки «Механическое мировоззрение и психическая жизнь» А. Смирнова). *Учёные записки Императорского Казанского университета*. 1877;XLIV(5):1284–1315. [Shumkov IM. On the issue of mental life (about the critical note “Mechanical worldview and psychic life” by A. Smirnov). *Uchenyye zapiski Imperatorskogo Kazanskogo Universiteta*. 1877;XLIV(5):1284–1315. (In Russ.)]

18. Автобиография Владимира Михайловича Бехтерева (часть 3). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2012;(3):120–124. [Autobiography of Vladimir Mikhaylovich Bekhterev (part 3). *VM Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2012;(3):120–124. (In Russ.)]

19. Казанская окружная лечебница душевнобольных. Сборник-отчёт, составленный к Дрезденской выставке под ред. Н.А. Глушкова. 1911. 223 с. [Kazan District Hospital for the mentally ill. Collection-report, compiled for the Dresden exhibition under the editorship by Glushkov. 1911. 223 p. (In Russ.)]

20. Национальный архив РТ. Ф. 326. Оп. 1. Д. 54. Л. 53–54. [National archive of Tatarstan. F. 326. R. 1. U. 54. P. 53–54. (In Russ.)]

21. Положение о Казанской Окружной лечебнице во имя Божьей Матери всех скорбящих. Полное собрание законов Российской Империи. Собрание второе, 1 (2), 1875. СПб.; 1877. с. 354–355. [Regulations on the Kazan District Hospital in the name of the Mother of God of All the Afflicted. Complete collection of laws of the Russian Empire. The second meeting, 1 (2), 1875. St. Petersburg; 1877. p. 354–355. (In Russ.)]

22. Юдин Т.И. *Очерки истории отечественной психиатрии*. Под ред. Б.Д. Петрова. М.: Медгиз; 1951. 297 с. [Yudin TI. *Essays on the history of domestic psychiatry*. Petrov BD, editor. M.: Medgiz; 1951. 297 p. (In Russ.)]

23. Рагозин Л.Ф. Обзор деятельности Казанской Окружной лечебницы за 1884–1885 г. (в таблицах). СПб: Типо-литография А.Ф. Перрот и Ко; 1887. с. 3–13. [Ragozin LF. Review of the activities of the Kazan District Hospital for 1884–1885. (in tables). St. Petersburg: Typical lithography of A.F. Perrot and Co.; 1887. p. 3–13. (In Russ.)]

24. Фрезе А.У. *Первое десятилетие Казанской Окружной лечебницы во имя Божьей Матери всех скорбящих (1869–1879)*. Казань: Университетская типография; 1880. 107 с. [Freze A.U. *The first decade of the Kazan District Hospital in the name of the Mother of God of all the bereaved (1869–1879)*. Kazan: University Printing House; 1880. 107 p. (In Russ.)]

25. *Протокол заседания Общества врачей г. Казани 30 июня 1870 г. №7*. Протоколы Общества врачей г. Казани. Казань: Университетская типография; 1870. с. 76–77. [Protokol zasedaniya Obshchestva vrachey g. Kazani 30 iyunya 1870 g., No. 7. (Minutes of the meeting of the Society of Kazan Doctors on June 30, 1870, No. 7.) Protocols of the Society of Doctors in Kazan. Kazan: University printing house; 1870. p. 76–77. (In Russ.)]

26. Национальный архив РТ. Ф. 977. Оп. Медфак. Д. 1631. Л. 89 об. [National archive of Tatarstan. F. 977. R. Medfak. U. 1631. P. 89 ob. (In Russ.)]

27. Созинов А.С., Менделевич Д.М. *История казанской психиатрии в лицах*. Книга 1: XIX век. Казань: Медицина; 2012. 81 с. [Sozinov AS, Mendelevich DM. The history of Kazan psychiatry in persons. Book 1: XIX century. Kazan: Meditsina; 2012. 81 p. (In Russ.)]

28. Ястребов Е.В. *Сто неизвестных писем русских учёных и государственных деятелей к Василию Марковичу Флоринскому*. Томск: Издательство Томского университета; 1995. с. 40–43. [Yastrebov EV. *One hundred unknown letters of Russian scientists and statesmen to Vasily Florinskiy*. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta; 1995. p. 40–43. (In Russ.)]

29. Национальный архив РТ. Ф. 92. Оп. 1. Д. 15963. Л. 2–4. [National archive of Tatarstan. F. 92. R. 1. U. 15963. P. 2–4. (In Russ.)]

30. Михайловский А.И. *Преподаватели, учившиеся и служившие в Императорском Казанском университете (1805–1903 гг.)*. Материалы для истории Университета. Часть 1. Выпуск 3 (1885–1903). 1095 с. [Mikhaylovskiy AI. *Teachers who studied and served in the Imperial Kazan University (1805–1903)*. Materials for the history of the University. Part 1. Issue 3 (1885–1903). 1095 p. (In Russ.)]

31. Извлечение из протоколов Совета Казанского университета. Заседания 21 апреля 1884 года. *Известия Императорского Казанского университета*. 1884;XX(1–2):377–378. [Izvlechenie iz protokolov Soveta Kazanskogo universiteta. Zasedaniya 21 aprelya 1884 goda. (Extract from the protocols of the Council of Kazan University. Meetings on April 21, 1884.) *Izvestiya Imperatorskogo Kazanskogo universiteta*. 1884;XX(1–2):377–378. (In Russ.)]

32. Национальный архив РТ. Ф. 977. Оп. Медфак. Д. 1631. Л. 188–188 об. [National archive of Tatarstan. F. 977. R. Medfak. U. 1631. P. 188–188 ob. (In Russ.)]

33. Национальный архив РТ. Ф. 977. Оп. Медфак. Д. 1633. Л. 111–112. [National archive of Tatarstan. F. 977. R. Medfak. U. 1633. P. 111–112. (In Russ.)]

34. Бехтерев В.М. *Автобиография (посмертная)*. М.: Акционерное издательское общество «Огонёк»; 1928. 51 с. [Bekhterev V.M. *Autobiography (posthumous)*. Moscow: Acc. ed. “Ogonek”; 1928. 51 p. (In Russ.)]

35. Национальный архив РТ. Ф. 977. Оп. Правление. Д. 7000. Л. 127. [National archive of Tatarstan. F. 977. R. Pravlenie. U. 7000. P. 127. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, чл.-кор. АН РТ, проф., ректор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; rector@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0686-251X>

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; mendelevich_vl@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8489-3130>

Митрофанов Иван Александрович, асс., каф. психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; ivan.mitrofanov@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0541-7038>

Author details

Aleksey S. Sozinov, M.D., Corresponding Member, Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Doct.Sci. (Med.), Prof., Rector, Kazan State Medical University; rector@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0686-251X>

Vladimir D. Mendelevich, M.D., Doct.Sci.(Med.), Prof., Head, Department of Psychiatry and Medical Psychology, Kazan State Medical University; mendelevich_vl@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8489-3130>

Ivan A. Mitrofanov, Assistant, Department of Psychiatry and Medical Psychology, Kazan State Medical University; ivan.mitrofanov@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0541-7038>

УДК 61.061.2: 616.31: 616-084

Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Зубочелюстной тренинг в стоматологической практике: результаты и перспективы»

С.С. Ксембаев, О.Е. Торгашова

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

8 октября 2021 г. была проведена Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Зубочелюстной тренинг в стоматологической практике: результаты и перспективы». Основной темой было использование зубочелюстного тренинга. Конференция вызвала у участников большой интерес, было задано много вопросов, на которые докладчики дали исчерпывающие ответы.

Ключевые слова: конференция, зубочелюстной тренинг в стоматологической практике: результаты и перспективы.

Interregional scientific and practical online conference “Dentoalveolar training in dental practice: results and prospects”

S.S. Ksembaev, O.E. Torgashova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

On October 8, 2021, the Interregional Scientific and Practical Online Conference “Dentoalveolar Training in Dental Practice: Results and Prospects” was held. The main topic was the use of Dentoalveolar training. The conference aroused great interest among the participants, many questions were asked, to which the speakers gave exhaustive answers.

Keywords: conference, dentoalveolar training in dental practice: results and prospects.

8 октября 2021 г. была проведена Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Зубочелюстной тренинг в стоматологической практике: результаты и перспективы».

В работе онлайн-конференции приняли участие 244 специалиста из различных регионов Российской Федерации, а также ближнего зарубежья (Казахстан, Узбекистан).

С приветственным словом выступил сопредседатель оргкомитета конференции, декан стоматологического факультета Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, президент-элект Стоматологической ассоциации России Ринат Ахмедуллович Салеев. Он особо отметил важность внедрения зубочелюстного тренинга, отечественной разработки, в широкую стоматологическую практику.

С докладом «Зубочелюстной тренинг: вчера, сегодня и завтра» выступил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой

хирургии и хирургической стоматологии Казанского государственного медицинского университета Саид Сальменович Ксембаев. Доклад был посвящён клинической эффективности инновационного продукта — зубочелюстного тренажёра «DentaFit» (совместной разработки учёных Казанского государственного медицинского университета и Казанского национального исследовательского технологического университета), предназначенного для профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта, а также для формирования правильного прикуса у детей.

Была представлена основная концепция необходимости использования зубочелюстного тренинга в силу ухудшения жевательного аппарата человека в историческом аспекте. При этом были рассмотрены факторы, вызывающие высокий уровень стоматологической патологии: изменение характера питания, «жевательная леность» и дефицит жевательной

нагрузки, редукция зубочелюстной системы. Посредством демонстрации видеоролика была показана методика зубочелюстного тренинга с использованием зубочелюстного тренажёра «DentaFit».

Были озвучены результаты и перспективы использования «DentaFit» в широкой стоматологической практике. Особое внимание уделено показаниям к использованию зубочелюстного тренинга.

С докладом «Проблемы профилактики и лечения детей с зубочелюстными аномалиями» выступила Антонина Васильевна Анохина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической, детской стоматологии с курсом ортодонтии Казанской государственной медицинской академии. Было представлено современное состояние проблемы профилактики и лечения зубочелюстных аномалий у детей с учётом современных международных и российских клинических рекомендаций.

Было отмечено, что высокая распространённость зубочелюстных аномалий у детей обуславливает необходимость совершенствования организационных технологий их своевременного выявления, эффективной профилактики и качественного лечения. Были освещены вопросы ведения пациентов в реальной клинической практике. Отмечена важность внедрения зубочелюстного тренинга в работу ортодонтотв для профилактики зубочелюстных аномалий.

В докладе «Организационные и лечебные аспекты внедрения зубочелюстного тренинга в ортодонтическую практику» Эльвиры Мансуровны Зариловой, генерального директора ООО «Стоматологическая поликлиника №9 — Азино», к.м.н., доцента кафедры стоматологии и имплантологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, и врача-ортодонта Людмилы Григорьевны Пилясовой были представлены результаты внедрения зубочелюстного тренажёра «Дентафит» в работу ортодонтотв клиники: проведённые с этой целью организационные мероприятия, а также успешная апробация устройства в комплексном безаппаратурном и с использованием съёмной аппаратуры ортодонтическом лечении у 650 детей в возрасте 4–12 лет (в сменном прикусе), находившихся на ортодонтическом лечении. Была приведена и обоснована эффективность зубочелюстного тренинга в расширении зубных рядов и улучшении условий для смены зубов, в выравнивании зубов в стадии прорезывания, в ускорении процесса смены резцов, а также прорезывания первых постоянных моляров, в улучшении ги-

гиены рта, усилении скорости слюноотделения, уменьшении развития кариеса зубов, устранении вредных привычек, таких как ротовое дыхание, неправильное положение языка.

Было аргументировано выдвинутое докладчиками положение «Использование зубочелюстного тренажёра “Дентафит” является патогенетически обоснованным в комплексном лечении детей с зубочелюстными аномалиями».

Следующий доклад «Место и роль зубочелюстного тренинга в системе школьной стоматологии» представила Наталья Евгеньевна Пермякова, к.м.н., главный врач детской стоматологической поликлиники г. Ижевска. Были приведены результаты использования зубочелюстного тренинга в системе школьной стоматологии, начиная с младшего школьного возраста в условиях организованного коллектива.

Слушатели были ознакомлены с основными факторами, снижающими уровень стоматологического здоровья у детей младшего школьного возраста, а также подходами к их минимизации.

Была представлена организационно-функциональная модель повышения уровня стоматологического здоровья детей младшего школьного возраста, оценено влияние зубочелюстного тренинга на профилактику кариеса зубов, гингивита, пародонтита, зубочелюстных аномалий и неправильного положения зубов детей младшего школьного возраста. В заключении был представлен алгоритм действия по повышению эффективности стоматологического здоровья детей младшего школьного возраста с использованием зубочелюстного тренинга.

С докладом «Зубочелюстной тренинг в реабилитационном периоде у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом» выступила Мадина Наилевна Хадыева, к.м.н., главный врач стоматологической клиники «Унидент» (г. Казань). В докладе были представлены результаты научного исследования, свидетельствующие о повышении уровня индивидуальной гигиены рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии ремиссии при использовании зубочелюстного тренинга в комплексе с зубной щёткой. Показано стимулирующее влияние зубочелюстного тренажёра на функциональное состояние больших и малых слюнных желёз и микроциркуляторного русла пародонта. Приведены данные о достоверном увеличении скорости саливации, снижении общего количества лейкоцитов и увеличении процента «живых» лейкоцитов в ротовой жидкости, свидетельствующие об опосредованном положительном влиянии зубочелюстного тренинга на состоя-

ние мукозального иммунитета и снижение проницаемости сосудистой стенки.

В докладе «Зубочелюстной тренинг в комплексе профилактических мероприятий у детей с нарушениями слуха и речи в условиях социальной депривации» д.м.н., доцента кафедры стоматологии детского возраста Ижевской государственной медицинской академии Марины Владимировны Мосеевой и ассистента кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Зинаиды Александровны Мельчуковой были представлены результаты использования зубочелюстного тренинга у детей с патологией слуха и речи, свидетельствующие о его эффективности.

С докладом «Влияние зубочелюстного тренинга на стоматологический статус в детской стоматологической практике» выступила Марина Владимировна Яковлева, к.м.н., заведующая отделением Республиканской стоматологической поликлиники (г. Чебоксары). В докладе были приведены результаты научного исследования по установлению и систематизации факторов, негативно влияющих на уровень индивидуальной гигиены рта детей в возрасте 12 лет. При этом обосновано положение об использовании зубочелюстного тренажёра в качестве дополнительного предмета индивидуальной гигиены рта. Показано, что зубочелюстной тренинг, оказывая функциональное воздействие на зубочелюстную систему, не вызывает нарушения барьерных функций тканей рта, то есть является безопасной процедурой в плане вероятности развития обострения хронического одонтогенного очага инфекции у детей.

Докладчиком было выдвинуто и обосновано положение о том, что зубочелюстной тренинг в комплексе с зубной щёткой повышает эффективность индивидуальной гигиены рта и поддерживает водородный показатель (рН) ротовой среды детей в нейтральных пределах, что благоприятно для ежедневной профилактики кариеса зубов.

Доклад «Влияние зубочелюстного тренинга на стоматологический статус взрослого человека» представила Айгуль Айдаровна Халиуллина, к.м.н., главный врач сети стоматологических клиник «Эстетик-стом» (г. Казань). В докладе был озвучен новый подход к улучшению стоматологического здоровья включением в практику индивидуальной гигиены рта зубочелюстного тренажёра. Приведены результаты научного исследования, свидетельствующие о влиянии зубочелюстного тренинга на нейромышечную активность жевательных мышц и регионарный кровоток. Представлен тезис о

«тренировке» зубочелюстного аппарата в условиях механического воздействия зубочелюстного тренажёра, обосновано стимулирующее влияние зубочелюстного тренинга на скорость саливации, уровень гигиены рта, минерализующий потенциал слюны, функциональную резистентность эмали зубов и снижение прироста интенсивности кариеса зубов при регулярном использовании зубочелюстного тренажёра. Было обосновано положение об оптимальном количестве жевательных движений для зубочелюстного тренинга.

В докладе «Эффективность применения модели миофункционального тренажёра в ортодонтической практике» Наиля Ханифовны Хамитовой, д.м.н., профессора кафедры стоматологии детского возраста Казанского государственного медицинского университета и аспиранта кафедры Лили Александровны Игнатъевой были представлены данные о зависимости формирования патологии окклюзии от миофункциональных нарушений. Отмечено, что миодинамическое равновесие между мышцами челюстно-лицевой области обеспечивает необходимые условия для нормального развития зубочелюстной системы. Нарушение же функций мышц лицевой и ротовой областей становится мощным этиопатогенетическим фактором в возникновении аномалий положения зубов и развития верхней и нижней челюстей, которые приводят к патологии прикуса.

Среди данных факторов наиболее часто встречаются вредные привычки: сосание пальца или соски-пустышки, ротовое дыхание, отсутствие правильного смыкания губ и т.д. При этом особое внимание следует уделять положению языка при ротовом дыхании, так как ребёнок, прокладывая язык между зубными дугами, способствует значительному вестибулярному наклону верхних резцов. В результате данных изменений формируется дизокклюзия в вертикальной плоскости.

В докладе было показано изменение показателей биоэлектрической активности мышц при ортодонтическом лечении, а также влияние ортодонтического лечения на изменение показателей электромиографии. Приведены данные, свидетельствующие о различной степени эффективности проведения ортодонтического лечения, проанализированы результаты использования нового миофункционального тренажёра, созданного на основе зубочелюстного тренажёра «Дентафит». В заключении авторами доклада была обоснована необходимость коррекции миофункциональных нарушений в комплексе с ортодонтическим аппаратным лечением.

Для абсолютного большинства участников конференции данная тематика оказалась новой, ранее не встречавшейся, поэтому прошедшая конференция вызвала у них большой интерес, было задано много вопросов,

на которые докладчики дали исчерпывающие ответы. В конце конференции была проведена дискуссия, в ходе которой принято решение о возведении данной конференции в ранг ежегодной.

Сведения об авторах

Ксембаев Саид Сальменович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; ksesa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-1363>

Торгашова Ольга Евгеньевна, канд. мед. наук, доц., каф. челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; trola74@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1702-7851>

Author details

Said S. Ksembaev, M.D., D. Sci., Prof., Head, Depart. of maxillofacial surgery and dental surgery, Kazan State Medical University, Russia; ksesa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-1363>

Olga E. Torgashova, M.D., Cand. Sci., Assoc. Prof., Department maxillofacial surgery and dental surgery, Kazan State Medical University, Russia; trola74@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1702-7851>

DOI: 10.17816/KMJ2022-338

Комбинации пероральных антигистаминных, противоотёчных и обезболивающих средств при простуде (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Комбинации пероральных антигистаминных, противоотёчных и обезболивающих средств при простуде». Оригинальная публикация: De Sutter AIM, Eriksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022, Issue 1. Art. No.: CD004976. DOI: 10.1002/14651858.CD004976.pub4.

Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: De Sutter AIM, Eriksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022, Issue 1. Art. No.: CD004976. DOI: 10.1002/14651858.CD004976.pub4.

Вопрос обзора. Являются ли комбинированные препараты, содержащие антигистаминные средства (АГ), противоотёчные средства (ПО) и/или анальгетики (АН), продаваемые без рецепта, эффективными при лечении симптомов простуды?

Актуальность. В среднем у маленьких детей бывает от шести до восьми простудных заболеваний в год, а у взрослых — от двух до четырёх. Обычную простуду вызывают вирусы, и симптомы включают боль в горле, заложенность носа, выделения из носа, чихание и кашель. Обычная простуда в большинстве случаев проходит сама по себе в течение одной-двух недель; однако она оказывает большое влияние на длительность отсутствия на работе или на учёбе.

Поскольку лекарства, излечивающего от простуды, не существует, доступно только симптоматическое лечение. Для устранения различных симптомов необходимо несколько видов лечения, поэтому в одной таблетке объединены различные средства: антигистаминные средства против чихания, кашля и выделений из носа; противоотёчные средства против заложенности носа и анальгетики против боли в горле.

Дата поиска. Доказательства актуальны по состоянию на 10 июня 2021 г.

Характеристика исследований. Участниками исследования были взрослые или дети

с простудными заболеваниями. Эффекты четырёх комбинаций (АГ + ПО; АГ + АН; АН + ПО; АГ + АН + ПО) сравнивали с плацебо (фиктивное лечение) (24 испытания) или активным веществом (6 испытаний). Положительный (полезный) эффект определяли как уменьшение выраженности или продолжительности общих симптомов или определённых симптомов, таких как заложенность носа, насморк, кашель или чихание. Мы также выяснили, чаще ли встречались побочные эффекты при комбинированном лечении, чем при применении плацебо.

Источники финансирования исследований. Только в 3 исследованиях сообщали о независимом финансировании.

Основные результаты. Мы выявили 3 новых испытания (1038 участников) в этом обновлении 2021 г., в результате чего общее число включённых испытаний достигло 30 (6304 участника). Имеющиеся доказательства позволяют предположить, что все комбинации оказывают некоторый положительный (полезный) эффект на общие симптомы простуды у взрослых и детей старшего возраста. У детей младшего возраста эффекта не наблюдалось. Комбинации АГ + ПО и ПО + АН приводят к большему числу побочных эффектов, чем плацебо; однако при использовании других комбинаций не было различий в побочных эффектах между группами. В 2005 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами

и лекарствами США выпустило предупреждение о неблагоприятных эффектах, связанных с использованием безрецептурных назальных форм препаратов, содержащих фенилпропаноламин.

Определённость доказательств. 30 включённых исследований различались по способу проведения, включённым участникам, используемым методам лечения и способам измерения (оценки) эффекта. В клинических испытаниях было недостаточно информации, чтобы оценить определённость доказательств.

Заметки по переводу

Перевод: Морозова С.Ю. Редактирование: Юдина Е.В. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia — Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

(РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochranerussia@gmail.com.

Обзор следует цитировать таким образом

De Sutter AIM, Eriksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022, Issue 1. Art. No.: CD004976. DOI: 10.1002/14651858.CD004976.pub4.

Ссылки

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336807/>
https://www.cochrane.org/ru/CD004976/ARI_kombinacii-peroralnyh-antigistaminnyh-protivootechnyh-i-obezbolivayushchih-sredstv-pri-prostude

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

DOI: 10.17816/KMJ2022-340

Диеты с низким содержанием углеводов или сбалансированные углеводные диеты: что лучше подходит для снижения веса и риска сердечно-сосудистых заболеваний (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Диеты с низким содержанием углеводов или сбалансированные углеводные диеты: что лучше подходит для снижения веса и риска сердечно-сосудистых заболеваний». Оригинальная публикация: Naude CE, Brand A, Schoonees A, Nguyen KA, Chaplin M, Volmink J. Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022, Issue 1. Art. No.: CD013334. DOI: 10.1002/14651858.CD013334.pub2.

Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Naude CE, Brand A, Schoonees A, Nguyen KA, Chaplin M, Volmink J. Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022, Issue 1. Art. No.: CD013334. DOI: 10.1002/14651858.CD013334.pub2.

Ключевая информация

- Вероятно, нет различий (или они незначительны) в снижении веса у людей, придерживающихся диет с низким содержанием углеводов для снижения веса (также известных как «низкоуглеводные диеты»), и людей, придерживающихся сбалансированных углеводных диет для снижения веса, в периоде до 2 лет.
- Аналогичным образом, вероятно, нет различий (или они незначительны) между диетами в отношении изменений рисков сердечно-сосудистых заболеваний, таких как диастолическое артериальное давление, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}, показатель уровня сахара в крови в течение 2–3 мес) и холестерин ЛПНП («нездоровый» холестерин) в периоде до 2 лет.
- Это наблюдалось как у людей с диабетом 2-го типа, так и без него.

Что такое диета с низким содержанием углеводов и сбалансированная углеводная диета для снижения веса? Люди тратят много денег на попытки похудеть с помощью диет, продуктов, пищи и книг и продолжают спорить о том, какие диеты эффективны и безопасны. Таким образом, важно изучить научные доказательства, лежащие в основе сделанных заявлений. Диеты с низким содержанием углеводов — это широкая категория диет для снижения веса, которые регулируют и ограничивают углеводы, белки и жиры в пищевом рационе. Не суще-

ствует последовательных, общепринятых определений этих диет, и используются различные описания (например, «низкоуглеводная, с высоким содержанием белка», «низкоуглеводная, с высоким содержанием жира» или «очень низкоуглеводная»).

Низкоуглеводные диеты применяются по-разному, но они ограничивают зерновые, злаковые и бобовые, а также другие углеводсодержащие продукты, такие как молочные продукты, большинство фруктов и некоторые овощи. Эти продукты обычно заменяются продуктами с высоким содержанием жира и белка, такими как мясо, яйца, сыр, масло, сливки. Некоторые низкоуглеводные диеты рекомендуют питаться по желанию, другие — ограничивать питание по количеству употребляемой энергии.

Сбалансированные углеводные диеты содержат более умеренное количество углеводов, белков и жиров в соответствии с текущими рекомендациями органов здравоохранения по здоровому питанию. При использовании сбалансированных диет для снижения веса рекомендуют ограничить количество потребляемой энергии, ориентируя людей на уменьшение размера порций и выбор более здоровой пищи (например, постного мяса вместо жирного).

Низкоуглеводные диеты для снижения веса широко пропагандируются, продаются и продвигаются как более эффективные для сниже-

ния веса и более здоровые, чем «сбалансированные» углеводные диеты для снижения веса.

Что мы хотели выяснить? Мы хотели выяснить, были ли низкоуглеводные диеты, направленные на снижение веса, лучше в отношении снижения веса и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем сбалансированные углеводные диеты, направленные на снижение веса, у взрослых людей с избыточным весом или ожирением.

Мы хотели выяснить это у людей с диабетом 2-го типа и без него.

Что мы сделали? Мы провели поиск в шести электронных базах данных и регистрах испытаний, чтобы найти все испытания¹, в которых сравнивали низкоуглеводные диеты, направленные на снижение веса, со сбалансированными углеводными диетами, направленными на снижение веса, у взрослых людей с избыточным весом или страдающих ожирением. Испытания должны были длиться не менее 3 мес. Мы сравнили и обобщили результаты испытаний и оценили нашу уверенность в совокупности доказательств, основываясь на таких факторах, как методы и размеры исследований.

Что мы обнаружили? Мы нашли 61 испытание с участием 6925 человек с избыточным весом или страдающих ожирением. Самое большое испытание было проведено с участием 419 человек, а самое маленькое — с участием 20 человек. Все испытания, за исключением одного, были проведены в странах с высоким уровнем дохода, и почти половина из них проводилась в США (26). В большинстве испытаний (36) участвовали люди, у которых не было сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска. У большинства людей (5118 человек) не было диабета 2-го типа. Средний начальный вес людей, участвовавших в испытаниях, составлял 95 кг. Большинство исследований (37) длились 6 мес или меньше; а самые продолжительные исследования (6) длились 2 года.

Основные результаты. Низкоуглеводные диеты для снижения веса, вероятно, приводят к незначительным различиям (или отсутствию различий) в снижении веса в краткосрочной перспективе (испытания длительностью от 3 до 8,5 мес) и долгосрочной перспективе (испытания длительностью от 1 до 2 лет) по сравнению со сбалансированными углеводными диетами для снижения веса у людей с диабетом 2-го типа

и без него. В краткосрочной перспективе средняя разница в снижении веса составила около 1 кг, а в долгосрочной перспективе — менее 1 кг.

В некоторых испытаниях люди теряли вес на обеих диетах. Количество потерянного веса в среднем сильно варьировало при использовании обеих диет в разных испытаниях: от менее 1 кг в одних испытаниях и до 12 кг в других испытаниях в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Аналогичным образом, низкоуглеводные диеты для снижения веса, вероятно, приводят к незначительным различиям (или отсутствию различий) в диастолическом кровяном давлении, гликозилированном гемоглобине (HbA_{1c}) и холестерине ЛПНП («нездоровом» холестерине) в течение 2 лет.

Мы не смогли сделать никаких выводов о нежелательных эффектах, о которых сообщали участники, поскольку о них сообщали в очень небольшом числе испытаний.

Каковы ограничения этих доказательств? Мы в умеренной степени уверены в доказательствах. Наша уверенность была снижена в основном из-за опасений по поводу того, как проводились некоторые испытания, в том числе из-за того, что во многих испытаниях не сообщали обо всех своих результатах. Дальнейшие исследования могут изменить эти результаты.

Насколько актуальны эти доказательства? Доказательства актуальны по состоянию на июнь 2021 г.

Заметки по переводу

Перевод: Морозова С.Ю. Редактирование: Юдина Е.В. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia — Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochranerussia@gmail.com

Обзор следует цитировать таким образом

Naude CE, Brand A, Schoonees A, Nguyen KA, Chaplin M, Volmink J. Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*/ 2022, Issue 1. Art. No.: CD013334. DOI: 10.1002/14651858.CD013334.pub2.

Ссылки

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35088407/>
https://www.cochrane.org/ru/CD013334/PUBHLTH_diet-s-nizkim-soderzhaniem-uglevodov-ili-sbalansirovannye-uglevodnye-diety-chto-luchshe-podhodit
Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

¹ Испытание — это тип исследования, в котором участников в случайном порядке определяют в две (или более) группы лечения. Это лучший способ обеспечить схожие группы участников.

Стрептотрихоз века

В.Е. Адамюк



Из Глазной клиники Казанского Университета. (Директор—проф. А. Г. Агабабов).

Стрептотрихоз века.

Проф. В. Е. Адамюка.

(С 2 рис.).

Грибковая поразительная глаз и их прилегающих частей, и глаза было бы изредка в редких случаях совершенно своеобразного грибкового поражения века, наблюдавшийся в Глазной клинике и обследованный мной еще давно, но оставшийся неопубликованным из-за наступившего военного времени, а затем—в продолжении изданной медицинской журналом.

В феврале 1914 г., в амбулатории Глазной клиники Казанского Университета являлась девочка 11 лет А. Т. (анбул. шир. № 709) с жалобой на опухоль верхнего века левого глаза. На первом амбулаторном приеме больная эта была зарегистрирована под диагнозом—Meibomitis palpe. super. sinist., причем некоторые детали картины болезни, о которых будет сказано ниже, заставили сделать отметку №2.

На распросе выяснилось, что, несмотря на то, что больная не оставалась без домашней помощи, а лечилась и продолжала более 2 лет у различных врачей,—излечения не получалось. Первым делом заболела еще 8 года тому назад Сестра появилась, и вскоре появилась на корнем носа, у внутреннего угла глаза: затем образовался один большой очаг, с которым больная и обратилась в клинику.

При осмотре, само глазное яблоко оказалось без изменений. Верхнее веко левого глаза было увеличено в своей верхней части, покрыто его гипертрофировано. В области века можно было прощупать, насколько это позволяла болезненность, продолговатую опухоль, довольно плотную. Из припухлости на краю века, вблизи слезной точки, но не на самой слезной точке, выделялась густоватая масса (фистулезный ход), вокруг являлась красноватого цвета разрыхля, в виде грануляции.

Решено было оперативным путем удалить имеющуюся опухоль, в виду безуспешности лечения ее консервативными средствами (жидар. № 55 1914 г.). При изложении, перед операцией, на веко

Аннотация

Настоящая публикация представляет собой перепечатывание статьи проф. В.Е. Адамюка «Стрептотрихоз века», опубликованной в «Казанском медицинском журнале» в 1922 г. Перепечатывание осуществляется в рамках подготовки к празднованию 150-летия первого выпуска «Дневников общества врачей города Казани», правопреемником которых стал «Казанский медицинский журнал». Оригинальная публикация: Адамюк В.Е. Стрептотрихоз века. *Казанский медицинский журнал*. 1921. Т. 17. №3. С. 404–412.

Abstract

This publication is a reprint of an article by Prof. V.E. Adamyuk "Streptotrichosis of the eyelid", Published in the Kazan Medical Journal in 1921. Reprinting is carried out in preparation for the celebration of the 150th anniversary of the first issue of the Kazan Doctors' Society Diaries, the assignee of which is the Kazan Medical Journal. Original publication: Adamyuk V.E. Streptotrichosis of the eyelid. *Kazan Medical Journal*. 1921;17(3):404–412.

Из Глазной клиники Казанского Университета. (Директор—проф.
А. Г. Агабабов).

Стрептотрихоз века.

Проф. В. Е. Адамюна.

(С 2 рис.).

Грибковые поражения глаз и их придатков весьма редки, и жаль было-бы похоронить в рукописи один случай совершенно своеобразного грибкового поражения века, наблюдавшийся в Казанской Глазной клинике и обследованный мной еще давно, но оставшийся неопубликованным за наступлением военного времени, а затем—и прекращением изданий медицинских журналов.

В феврале 1914 г., в амбулаторию Глазной клиники Казанского Университета явилась девочка 11 лет А. Т. (амбул. карт. № 709) с жалобой на опухоль верхнего века левого глаза. На первом амбулаторном приеме больная эта была зарегистрирована под диагнозом—*Meibomiiitis palp. super. sinistr.*, причем некоторые детали картины болезни, о которых будет сказано ниже, заставили сделать отметку: tbc?

Из распросов выяснилось, что, несмотря на то, что больная не оставалась без медицинской помощи, а лечилась в продолжении более 2 лет у различных врачей,—излечения не получалось. Впервые веко заболело еще 3 года тому назад. Сначала появились мелкие гнойники на верхнем веке, у внутреннего угла глаза; затем образовался один большой очаг, с которым больная и обратилась в клинику.

При осмотре, само глазное яблоко оказалось без изменений. Верхнее же веко левого глаза было утолщено в своей носовой части, покровы его гиперемизированы. В толще века можно было прощупать, насколько это позволяла болезненность, продолговатую опухоль, довольно плотную. Из припухлости на краю века, вблизи слезной точки, но не из самой слезной точки, выделялась гноевидная жидкость (фистулезный ход), вокруг имелись красноватого цвета разращения, в виде грануляций.

Решено было оперативным путем удалить имевшуюся опухоль, в виду безрезультатного лечения ее консервативными средствами (диар. № 55 1914 г.). При наложении, перед операцией, на веко

— 405 —

зажимающего пинцета, из фистулы стала выдавливаться какая-то сероватая масса. Тогда было произведено глубокое выскабливание острой ложечкой через расширенную разрезом фистулу, содержимого оказавшейся полости. Были срезаны и отмеченные грануляции на крае века. В заключение наложена была повязка с jodoform'ом.

Выскобленные массы были частью похожи на гной, частью на какой-то казеозный распад. Сделаны были мазки для бактериологического исследования, а также целый ряд посевов на различные среды.

При первой перевязке, на следующий день, под повязкой оказалось довольно много сероватого гнойного отделяемого. Из него вновь были приготовлены мазки и посевы. При следующих перевязках отделяемого уже не было, и заживление после этой простой операции пошло очень быстро. Явления раздражения успокоились, опухоль пропала, каких-либо утолщений в веке более не прощупывалось. Место разреза закрылось, и можно было надеяться, что наступит излечение. Следует отметить, что отверстие слезного канала после операции осталось нормальным; разрезом оно затронуто не было.

Исследование под микроскопом мазков, окрашенных по Граму, открыло в них присутствие наряду с гнойными элементами (полинуклеары и мононуклеары) и единичными безъядерными, полиморфными, резко окрашивающимися генциана-виолетом, известковыми глыбками, массы нитевидных Грам-положительных образований (рис. 1). Нити эти, тонкие, равномерные, без каких-либо утолщений, были различной, но в общем значительной длины; некоторые из них не умещались даже в поле зрения микроскопа; лежали они, извиваясь, то поодиночке, то группами, то, наконец, переплетаясь в густой клубок. Хотя редко, но попадались истинные разветвления. Большинство нитей представлялось равномерно окрашенными, но иные оказывались крапчатыми, как-бы зернистыми, т. е. имелось явление „фрагментации“¹⁾. Скор, однако, не обнаруживалось. Утолщений и колбовидных вздутий на концах нитей наблюдать не приходилось.

Исследуемые нити, как упомянуто выше, были исключительно Грам-положительными. Их строение хорошо также обрисовывалось при окраске тионином. Реакции с иодом (фиолетовое окрашивание) они не давали. Специальные окраски препаратов на тбс давали отрицательный результат. Все наблюдавшиеся нити лежали исключительно вне клеток²⁾. Никаких других микроорганизмов в материале, полученном при операции, не было.

¹⁾ Медицинская Микробиология, ред. Тарасевича, 1913 г., ч. II, стр. 513.

²⁾ Об этом я упоминаю потому, что фагоцитоз при лучистом грибе, напр., наблюдал Евецкий. Он же упоминает о подобных находках со стороны Bostrem'a, Павловского, Макутова.

*Очевидно, мы имели перед собой случай какой-то грибковой инфекции. Ввиду этого, кроме посевов, сделанных непосредственно после операции, были поставлены опыты с введением полученного при операции материала под конъюнктиву века и в переднюю камеру глаз кроликов. Прежде, чем излагать результаты этих опытов, замечу еще относительно самой больной, что недели через три она вновь явилась в клинику (диар. № 93 1914 г.) с вторичным опуханием того же века, хотя и в меньшей степени, чем в первый раз. На прежнем же месте имела и фистула. Больной вновь было произведено еще более тщательное выскабливание через фистулу, расширенную разрезом. Выскобленные массы имели такой же характер, как и в первый раз, и так же было обнаружено в них наличие той же грибковой инфекции. И после этой операции наступило быстрое заживление, края фистулы слиплись, опухоль исчезла, и больная была выписана лишь с небольшой гиперемией кожи и конъюнктивы века вблизи бывшего болезненного очага. На этот раз у нее получилось уже стойкое излечение, так как больная показывалась в клинику еще через значительный промежуток времени вполне здоровой. Ни утолщения века, ни следов фистулы не было; слезная точка представлялась нормальной; субъективные жалобы отсутствовали; сделанное бактериологическое исследование слизи из конъюнктивального мешка и слезы, выдавленной из слезных канальцев, — дало отрицательный результат.

Обращаясь теперь к характеру данной инфекции, мы должны рассмотреть результаты наших посевов на бактериологические среды. Из серии посевов на различные среды материала, полученного при операциях, ясный рост получился лишь на жидких средах, именно, на сахарном бульоне и среде Elschning'a (бульон+лошадина сыворотка). Среда эти в большей или меньшей степени мутнели, в них появлялись мелкие беловатые хлопья, но рост происходил главным образом в виде клубка: помещенные в жидкую среду комочки гноя как-бы обростали снаружи, увеличивались в своей величине и делались пушистыми на своей периферии. На поверхности же жидких сред ясной пленки не получалось. Такие культуры сохранялись очень долго, и повторное исследование неизменно обнаруживало в них под микроскопом (рис. 2) длинные, тонкие, извитые нити, иногда дававшие истинные боковые разветвления, нити отнюдь не членистые и не имевшие спор. Часто эти нити спутывались в густой клубок, где уже нельзя было различить отдельных нитей, последние же отходили от клубка во все стороны. Утолщений на концах нитей или образования колб, что могло-бы быть характерным для актиномикоза, не было. Все описанные нити были резко Грам-положительными. Реакции с иодом они не давали, по Ziel'ю не окрашивались.

Примененные для посевов плотные среды (глицериновый агар, сахарный агар, свернутая сыворотка, картофель), повидимому, были не вполне подходящими для роста исследуемого микрофита. В нанесенных на поверхность указанных сред мазках и кусочках иссле-

дурного патологического материала в течении некоторого времени можно было еще, при периодических исследованиях, обнаруживать присутствие все тех же нитевидных образований, но роста отдельных новых колоний не получалось. В 2 пробирках сахарного агара пришлось наблюдать пептонизацию последнего и более или менее выраженное увеличение первоначально посеянных крупинок, с распространением сероватого налета на прилежащую поверхность питательной среды. В дальнейшем, однако, культуры эти погибли от загрязнения (*b. subtilis*, *staphylococcus*), и выделить грибки в чистом виде пересадками на Platten-культуры не удалось. Посевы при анаэробных условиях остались безрезультатными.

Срезанные разрастания на краю века оказались под микроскопом построенными по типу грануляционной ткани, покрытыми с поверхности утолщенным многослойным эпителием и снабженными значительным количеством сосудов. Гигантских клеток здесь не встречалось. Микроорганизмов среди грануляционной ткани не было.

Что касается результатов наших опытов с имплантацией содержавшего грибковую инфекцию продукта, удаленного из тканей века у описываемой больной, под конъюнктиву век кроликов, то они показывают, что патогенность интересующего нас грибка невелика. Под конъюнктивой век кроликов образовывалось довольно плотное ядро, державшееся в таком виде без прогрессирующих воспалительных явлений, но с не закрывавшейся фистулой, соответствовавшей месту опытного разреза. В фистуле этой оставалась торчать сероватая пробка. Вялое течение воспаления, отсутствие склонности к самостоятельному заживлению, а с другой стороны — и к острому нагноению, наконец, быстрое заживление болезненного очага после удаления пробки и выдавливания содержимого его — все это соответствовало ходу болезни, наблюдавшемуся у больной. При микроскопическом исследовании содержимого воспалительного очага, вызванного таким образом в веке кролика, обнаруживалось присутствие вышеописанного нитевидного грибка со всеми его морфологическими свойствами, при отсутствии каких-либо других микробов. Оказалось, что грибок этот продолжал свою жизнедеятельность в живых тканях, не обнаруживая, однако, большой склонности к диффузному распространению.

Опыт с введением заразного начала в переднюю камеру кроликов дал картину падофталмита. Но, так как бактериологическое исследование показало, что здесь имелась не чистая инфекция, а наряду с единичными нитями нашего грибка обнаружен был в преобладающем количестве *staphylococcus*, то делать какие-либо выводы из этого опыта не представляется возможным. Я остаюсь при высказанном мнении о слабой патогенности данного грибка. Микроскопическое исследование энуклеированного затем глазного яблока кролика, после фиксации его формалином и заключения в целлоидин, указало на обычные изменения, бывающие при гнойном иридохорионите.

Как известно из литературы, офтальмологи, при поражении грибковой инфекцией век, сталкивались обычно с поражением слезных канальцев (*streptotrix*, *aktinomykosis*). Но приведенное наблюдение представляет существенные отличия от этих случаев. Как показало течение болезни, а также судя по направлению, которое принимали инструменты при исследовании и выскабливании патологической полости во время операции, в данном случае дело шло не о поражении слезного канальца, хотя процесс локализовался вблизи его, и картины болезни на первый взгляд имели сходство с таким поражением. Зондирующий инструмент направлялся не по ходу слезного канальца, а прямо вглубь хряща века, перпендикулярно к краю его. Таким образом полость, из которой было выскоблено подвергавшееся затем исследованию содержимое, соответствовала по своему направлению скорее одной из мейбомиевых желез. Следовательно, данный случай представляет собой пример глубокого поражения тканей века грибковой инфекцией, проникшей туда, возможно, через ход мейбомиевой железы.

К какой же группе следует отнести грибковую инфекцию в данном случае? По описанным выше морфологическим свойствам, данный микрофит в общем относится к гифомицетам¹⁾, т. е. к плесневым грибкам, характеризующимся одноклеточным мицелием*).

Я не буду подробно останавливаться на литературе, касающейся грибковых поражений слезных канальцев, так как в нашем случае, как я уже сказал, дело шло не о слезном канальце, да и этот отдел уже хорошо изложен в статьях Евецкого²⁾, Гинзбурга³⁾, Axenfeld'a⁴⁾ и др. Укажу лишь на этапные пункты в ходе изучения природы данной грибковой инфекции в области офтальмологии.

Graefe⁵⁾, установивший в 60-х годах прошлого столетия, на основании своих наблюдений, клиническую картину грибкового

¹⁾ Берестнев. Диссертация. 1897, Москва, стр. 8.

²⁾ Влияет характер воспалительного процесса, длительное течение, наличие грануляций и вообще весь *habitus* процесса дал и основание, при первом амбулаторном осмотре больной, поставить под вопросом отметку *tbc*. Такое предположение было дальнейшим исследованием отвергнуто, но сходство клинической картины будет вполне понятным, если вспомнить, что рассматриваемая группа плесневых грибов приближается к бактериям, именно, к туберкулезным палочкам (см. диссертацию Берестнева, стр. 9).

³⁾ Евецкий. Актиномикоз слезных канальцев. Мед. Обзор., 1895, № 23.

⁴⁾ Гинзбург. Мед. Обзор., 1901, Май.

⁵⁾ Axenfeld. Die Bakteriologie in d. Augenheilkunde, 1907.

⁶⁾ Archiv f. Ophthalmologie, Bd. I, II. XV.

поражения слезных канальцев, высказался за инфекционное происхождение данного страдания. Но его предположения относительно *favus'a*, конечно, не оправдались. Следующие исследователи, как *Cohnheim*, *Leber*, *Waldeyer*¹⁾, отнесли данный грибок к группе *leptotrix*, встречающейся в ротовой полости, и лишь ботаник *Cohn*²⁾ в 1874 г. ближе определил натуру этого возбудителя, отграничив его от *leptotrix'a* и назвав *streptotrix Foersteri* (материал для исследования был доставлен ему *Foerster'ом*). Действительно, как было установлено и многими дальнейшими исследованиями, нити *leptotrix'a* более толсты, прямые, не ветвятся, ясно членисты; *streptotrix* же—тонкий, извивающийся и дающий разветвления. На основании этих данных, а также отсутствия реакции с иодом (окраска в фиолетовый или голубой цвет), характерной для *leptotrix'a*, и в нашем случае, конечно, и речи не может идти о *leptotrix'e*.

Название *streptotrix* по отношению к случаям поражений слезных канальцев прочнее укоренилось особенно после работ *Reuss'a*³⁾ и *Goldzieher'a*⁴⁾, подвергших анализу и весь имевшийся до них литературный материал (ботаники же и до сих пор этот грибок именуют то *streptotrix*, то *nocardia*, то *oospora*). Но после того, как в конкрементах случая *Шредера*⁵⁾ Вестфагеном признаны были друзы лучистого грибка (имелось и лучистое строение их, и колбовидное утолщение концов ветвящихся нитей грибка),—взгляд офтальмологов на природу данного возбудителя склонился к актиномикозу. И целый ряд последующих наблюдателей⁶⁾ стал признавать в своих случаях и известного своеобразного поражения слезных канальцев, с наличием нитевидного грибка,—актиномикоз. Хотя у некоторых наблюдателей в исследованных ими случаях и не было образования колбовидных вздутий на концах нитей (*Евецкий*, *Elschnig*⁷⁾, *Авербах*⁸⁾), но все же и эти авторы, основываясь на существующем воззрении⁹⁾, что обра-

¹⁾ Прив. по *Евецкому* и *Axenfeld'u*, l. c.

²⁾ *Cohn*. Beiträge z. Biologie der Pflanzen, Bd. I, H. 3, S. 186.

³⁾ *Reuss*. Wiener med. Presse, 1884, №№ 7 и 8.

⁴⁾ *Goldzieher*. Centralbl. f. prakt. Augenheilk., 1884.

⁵⁾ *Шредер Вач*, 1894, №№ 10 и 12.

⁶⁾ См. *Axenfeld'a*, l. c.

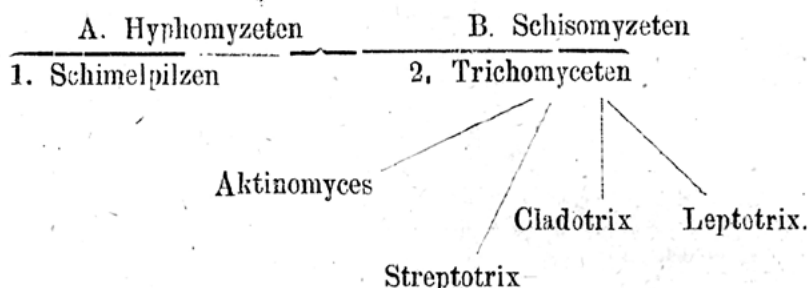
⁷⁾ *Klinisch. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1895, № 6.

⁸⁾ *Русск. Врач*, 1902, № 49.

⁹⁾ *Берестнев*. Актиномикоз и его возбудители. Диссертация, Москва, 1897.

зование колбовидных утолщений у окончаний нитей есть явление непостоянное, определенно высказывались за актиномикоз.

Надо сказать, что у ботаников все еще нет строгого разграничения указанных видов (Сорокин¹⁾, Ahenfeld, l. c.). Некоторые считают их даже аналогами, другие смотрят на актиномикоз, как на члена более обширной фамилии streptotrix. В работе Lewenstein'a²⁾ приводится следующая классификация тех плесневых грибов (по Petruschky³⁾), к которым должен был бы отнесен по своим морфологическим свойствам и возбудитель, найденный в описываемом случае:



Не все, однако, согласны с такой классификацией, — некоторые авторы настаивают на том, что в систематическом отношении aktinomyces не должны входить в группу трихомицетов, а представляют собою обособленный род⁴⁾.

Так или иначе, по нам пока приходится разбираться в этих 4 конечных группах, указанных в классификации Petruschky.

К группе leptotrix наш возбудитель по своим морфологическим признакам, как уже было сказано выше, не подходит. Это также не cladotrix, нити которого состоят из отдельных члеников, заключенных в общую оболочку, дают ложные ветвления и представляют из себя, следовательно, колонии индивидов, в то время как нити streptotrix'a и лучистого грибка представляют из себя, как и в данном случае, одно целое, один индивид, дающий истинные боковые ветвления. Гораздо труднее провести дифференциальный диагноз

¹⁾ Сорокин. Растительные паразиты животных и человека, т. IV, стр. 58.

²⁾ Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 1909, S. 141.

³⁾ См также Kolln-Wassermann's Handb., 1903, Bd. 3. Die pathogenen Trichomyceten.

⁴⁾ Златогоров. Учение о микроорганизмах, т. I, 1916, стр. 105.

между *streptotrix* и лучистым грибом (см. выше). Все же отсутствие в нашем случае колбовидных утолщений на концах нитей и образования лучистых друз в воспалительном очаге, с чем собственно и связано наше представление об актиномикозе, не позволяет здесь говорить об этом последнем в собственном смысле слова. Против актиномикоза можно выдвинуть также и слабую патогенность грибка в данном случае. В этом наблюдении отсутствуют и те условия, которые были выставлены некоторыми авторами для объяснения слабой патогенности лучистого грибка в случаях поражения слезных канальцев (нахождение его в полости, изолированность¹⁾).

Я не нахожу возможным говорить в данном случае также и о „нетипическом актиномикозе“, под каковым названием Берестнев²⁾ объединяет сходные с актиномикозом грибки, не образующие в тканях лучистых колоний—друз. Названный автор высказывает положение, основанное на обширных наблюдениях, что грибки, вызывающие нетипический актиномикоз, окрашиваются по Цилю. Этой то окраски в нашем случае не получалось. Кроме того нетипический актиномикоз в фокусах растет диффузно, а это опять-таки противоречит описываемому случаю. И хотя некоторые³⁾ вполне отождествляют нетипический актиномикоз с стрептотрихозом, но, очевидно, в этот круг входит еще целый ряд микрофитов с различными особенностями, исследование которых принадлежит еще будущему. Надо думать, напротив, что известная группа *streptotrix*’ов будет при этом отграничена как от актиномикоза, так и от псевдоактиномикоза. Именно в этом смысле я и говорю, по отношению к описываемому случаю, о стрептотрихозе. Запесение этого грибка, живущего обычно на злаках, в ткани века через место случайного нарушения целостности эпителиального покрова и распространение его в мейбомиеву железу—вполне возможно.

Возвращаясь к вышеприведенным опытам с введением интересующей нас инфекции в ткани века кроликов, можно сказать, что данный грибок способен к жизнедеятельности в живых тканях, не будучи, однако, сильно патогенным и не проявляя склонности к диффузному распространению в тканях. История же болезни нашей пациентки показывает, насколько упорно этот микрофит держится

¹⁾ Евецкий, о. с., стр. 993.

²⁾ Берестнев, о. с., стр. 63 и 77.

³⁾ Медицинская Микробиология (Шукевич), стр. 521.

— 412 —

на месте своего внедрения в ткани и при нерадикальном удалении дает рецидивы воспаления.

Практический вывод из описанного наблюдения—тот, что в случаях некоторых упорных мейбомитов и хронических, очаговых поражений век, относимых обычно к „скрофулезным“, надо иметь в виду и возможность инфекции ткани века *streptotrix*’ом. В этих случаях, где консервативное лечение остается безрезультатным, требуется радикальное оперативное очищение воспалительного очага.

Пользуюсь здесь случаем выразить признательность моему глубокоуважаемому учителю, профессору А. Г. Агабабову, за предоставление данного случая мне для исследования и описания.

К статье В. Е. Адамюка „СТРЕПТОТРИХОЗ ВЕКА“.

Рис. 1.

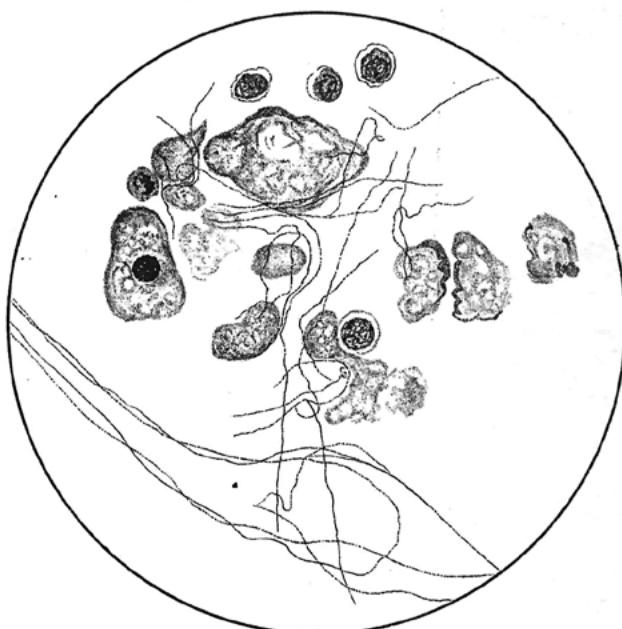


Рис. 1. Мазок при операции.

Рис. 2.

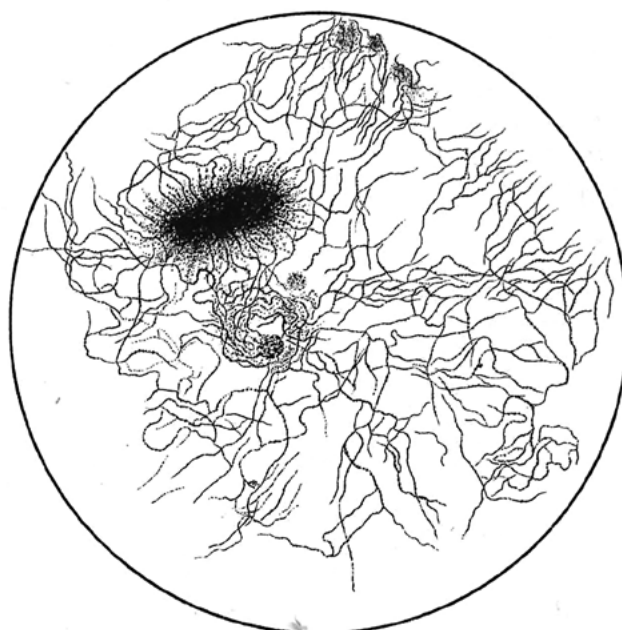


Рис. 2. Культура на сахарн. бульоне и среде Elschnig'a.