

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

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

TOM
CIII

5
2022



Казанский мед. ж., 2022, 103, 5, 721–904

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. 5
September–
October
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. Giniatullin (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; Azat I. Gabdrakhmanov, Ilseyar R. Talipova — Translators; 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

- Кутилин Д.С., Кечерюкова М.М. (г. Ростов-на-Дону) От биоинформационного скрининга генетических маркёров к малоинвазивной диагностике метастазов в лимфатических узлах у пациенток с раком шейки матки 725
- Кантемирова Б.И., Чернышева Е.Н., Орлова Е.А., Абдуллаев М.А., Петрова О.В., Ростошвили Г.А. (г. Астрахань) Влияние носительства полиморфных аллелей гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом 737
- Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А. (г. Казань) Адгезия *Candida albicans* на букальных эпителиоцитах как индикатор гомеостатического равновесия микробиоты у детей с хроническим гастродуоденитом 744
- Никонорова М.А., Карбышева Н.В., Котовишчикова Е.Ф., Шевцова Е.А., Бесхлебцова О.В. (г. Барнаул) Структура кишечных инфекций в условиях инфекционного отделения 751
- Сугурова А.Т., Миннихметов И.Р., Тюрина А.А., Хусайнова Р.И., Яшук А.Г. (г. Уфа) Синдром гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий в Республике Башкортостан 761

Экспериментальная медицина

- Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И. (г. Красноярск) Разнообразие вариантов ветвления грудоспинного нерва 773
- Абаленихина Ю.В., Мыльников П.Ю., Шулькин А.В., Якушева Е.Н. (г. Рязань) Ингибирующее действие DL-бутионинсульфоксимины на активность Р-гликопротеина *in vitro* 780
- Лузикова Е.М., Сергеева В.Е., Московский А.В., Сергеев П.В., Лукачев И.А., Московская О.И. (г. Чебоксары) Влияние фотопериода на серотонинергическую систему вилочковой железы и его роль в реализации эффектов экзогенного мелатонина 788

Обзоры

- Мензоров М.В., Шутлов А.М., Сахаров В.С., Кабанова В.Н. (г. Ульяновск) Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме 797

Социальная гигиена и организация здравоохранения

- Назаров А.М., Сайфутдинов Р.И., Сайфутдинов Ф.Р. (г. Оренбург) Экономическая оценка технологий высокотехнологичной и первичной медико-санитарной помощи при ишемической болезни сердца по данным персонализированного учёта медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию 807
- Шарафутдинова Г.Н., Мулламурова А.Ф., Коралева А.А., Талипова Л.И., Зиганшина Л.Е., Хайруллин Р.Н. (г. Казань, г. Елабуга, г. Москва) Осведомлённость населения о доказательной медицине, Кокрейновском сотрудничестве и подходы к выбору лекарств в аптеках 815
- Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. (г. Москва) Оценка непрямых затрат, связанных с псориазом 824
- Бойко В.А., Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Серова И.В., Петрова Д.Н., Исаева Г.Ш. (г. Казань) Изучение природной очаговости инфекций, передающихся клещами, в Республике Татарстан 832
- Ишутина И.С., Шабанова О.А., Ходаковский М.Д., Владимирирова О.Н., Кантемирова Р.К. (г. Санкт-Петербург) Теоретические основы и практическая реализация мониторинга состояния доступности объектов и услуг в сфере здравоохранения 841

CONTENT

Theoretical and clinical medicine

- Kutulin D.S., Kecheryukova M.M. (Rostov-on-Don) From bioinformatic screening of genetic markers to low invasive lymph node metastases diagnosis in patients with cervical cancer 725
- Kantemirova B.I., Chernysheva E.N., Orlova E.A., Abdullaev M.A., Petrova O.V., Rostoshvili G.A. (Astrakhan) The effect of polymorphic alleles carriage of the VKORC1 gene on clinical and laboratory parameters in patients with acute coronary syndrome 737
- Pikuz O.I., Fayzullina R.A., Zakirova A.M., Samorodnova E.A. (Kazan) *Candida albicans* adhesion on buccal epitheliocytes as an indicator of microbiota homeostatic balance in children with chronic gastroduodenitis 744
- Nikonorova M.A., Karbysheva N.V., Kotovshchikova E.F., Shevtsova E.A. Beskhlebtsova O.V. (Barnaul) The structure of intestinal infections in the infectious department 751
- Sugurova A.T., Minniakhmetov I.R., Tyurina A.A., Khusainova R.I., Yashchuk A.G. (Ufa) Ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs in the Republic of Bashkortostan 761

Experimental medicine

- Gorbunov N.S., Kober C.V., Kasparov E.V., Rostovcev S.I. (Krasnoyarsk) Variety of thoracodorsal nerve branching variants 773
- Abalenikhina Yu.V., Mylnikov P.Yu., Shchulkin A.V., Yakusheva E.N. (Ryazan) Inhibitory effect of DL-butionine sulfoximine on P-glycoprotein activity *in vitro* 780
- Luzikova E.M., Sergeeva V.E., Moskovsky A.V., Sergeev P.V., Lukachev I.A., Moskovskaya O.I. (Cheboksary) The effect of the photoperiod on the serotonergic system of the thymus and its role in the implementation of the effects of exogenous melatonin 788

Reviews

- Menzorov M.V., Shutov A.M., Sakharov V.S., Kabanova V.N. (Ulyanovsk) Acute kidney injury in acute coronary syndrome 797

Social hygiene and healthcare organization

- Nazarov A.M., Sayfutdinov R.I., Sayfutdinov F.R. (Orenburg) Economic assessment of the high-tech and primary health care technologies for coronary heart disease according to personalized accounting of medical care for compulsory health insurance 807
- Sharafutdinova G.N., Mullanurova A.F., Korableva A.A., Talipova L.I., Ziganshina L.E., Khairullin R.N. (Kazan, Yelabuga, Moscow) Public awareness of evidence-based medicine, the cochrane collaboration and drug selection approaches in pharmacies 815
- Novoderezhkina E.A., Zyryanov S.K. (Moscow) Estimating the indirect costs associated with psoriasis 824
- Boyko V.A., Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Serova I.V., Petrova D.N., Isaeva G.Sh. (Kazan) Study of natural foci of infections transmitted by ticks in the Republic of Tatarstan 832
- Ishutina I.S., Shabanova O.A., Khodakovskii M.D., Vladimirova O.N., Kantemirova R.K. (St. Petersburg) Theoretical foundations and practical implementation of monitoring the accessibility state of facilities and services in the field of health care 841

- Банцыкина Ю.В., Малов И.В., Штейнер И.И. (г. Самара) Клинический случай развития вторичной катаракты после первичного заднего капсулорексиса 851
- Садыхов Ф.Г. (г. Баку) Комплексное лечение пациентов с аутоиммунным тиреоидитом с использованием лазерных технологий 856
- Щипский А.В., Калиматова М.М., Мухин П.Н. (г. Москва) Влияние контролируемой динамической сиаометрии на секреторную функцию околоушных желёз 864
- Пикало И.А., Подкаменев В.В., Титов Е.А. (г. Иркутск, г. Ангарск) Влияние гемоперитонеума при травме селезёнки на образование перитонеальных спаек в условиях неповреждённой брюшины 870

История медицины

History of medicine

- Козлов Л.А. (г. Казань) К истории развития местной инфильтрационной анестезии акушерами-гинекологами в Казани (к 125-летию со дня рождения профессора П.В. Маненкова) 879
- Гайдаров Г.М., Алексеевская Т.И., Демидова Т.В., Софронов О.Ю. (г. Иркутск) Вклад Эдуарда Шперка в изучение социальных причин сифилиса и проказы в Восточной Сибири в XIX веке 888

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

- Предотвращают ли антикоагулянты образование тромбов у людей, госпитализированных с COVID-19? 897

Рецензии

Book reviews

- Альбицкий В.Ю. (г. Москва) Рецензия на книгу В.И. Бородулина при участии Е.Н. Банзеля, М.В. Поддубного и А.В. Тополянского «Клиника внутренних болезней в СССР. История в лицах» 899

По страницам «Казанского медицинского журнала»

Through the pages of the "Kazan Medical Journal"

- Репринт статьи К.М. Яхонтова, опубликованной в «Казанском медицинском журнале» 100 лет назад 901

От биоинформационного скрининга генетических маркёров к малоинвазивной диагностике метастазов в лимфатических узлах у пациенток с раком шейки матки

Д.С. Кутилин*, М.М. Кечерюкова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Актуальность. Проблема диагностики метастазов в лимфатических узлах при раке шейки матки остаётся актуальной и до конца не решённой. Результаты исследований последнего десятилетия показали большой потенциал молекулярных маркёров в предсказании метастазирования в лимфатические узлы, однако необходимы дополнительные исследования для их внедрения в клиническую практику.

Цель. Биоинформационный и лабораторный скрининг молекулярных маркёров регионарного метастазирования опухолей шейки матки для разработки методов его малоинвазивной диагностики.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на 400 больных раком шейки матки и 40 донорах без онкологической патологии. Для идентификации потенциальных молекулярных маркёров метастатического поражения лимфатических узлов первично проводили анализ базы данных The Cancer Genome Atlas. Выявленные маркёры валидировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в образцах опухолевых клеток (извлечены с помощью лазерной микродиссекции) и внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Для оценки различий применяли критерий Манна–Уитни, для учёта множественного сравнения использовали поправку Бонферрони.

Результаты. На биоинформационном этапе было проанализировано изменение копийности 5493 генов, из них было выбрано 79 генов, наиболее часто изменяющих свою копийность. При валидации данных было установлено, что клетки первичной опухоли и опухолевые клетки метастазов из лимфатических узлов отличаются по уровню копийности генов от нормальных клеток шейки матки. Показатель копийности генов *CCND1* и *PPARGC1A* имеет наивысший потенциал для диагностики метастазов в регионарные лимфатические узлы у больных раком шейки матки, меньшим потенциалом обладают локусы *PIK3CA*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *MUC4*, *CASP8*, *HLA-A*, *IGSF1* и *TMTCL*. Гены *EP300*, *TTN*, *DMD*, *DST*, *LAMP3*, *TORC2*, *TP53* и *FOXO3* можно использовать для диагностики рака шейки матки независимо от его формы — метастатической или нет. На внеклеточной ДНК плазмы крови больных раком шейки матки и условно здоровых доноров проведена дополнительная валидация маркёров. Установлено наличие дифференциального показателя копийности генов *PIK3CA*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *CCND1*, *HLA-A*, *TTN*, *MUC4*, *DST*, *PPARGC1A* в двух группах больных раком шейки матки с метастатическим поражением лимфатических узлов и без него.

Вывод. Проведённое исследование позволило сформировать перечень потенциальных молекулярных маркёров для малоинвазивной диагностики как рака шейки матки в целом (*EP300*, *LAMP3*, *TORC2*, *FOXO3*, *TP53*), так и рака шейки матки с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (*PIK3CA/DST*, *APC/PPARGC1A*, *ERBB3/HLA-A* и *LAMP3/MUC4*).

Ключевые слова: метастазы, рак шейки матки, малоинвазивная диагностика, лазерная микродиссекция, копийность генов, биоинформатика, внеклеточная ДНК.

Для цитирования: Кутилин Д.С., Кечерюкова М.М. От биоинформационного скрининга генетических маркёров к малоинвазивной диагностике метастазов в лимфатических узлах у пациенток с раком шейки матки. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):725–736. DOI: 10.17816/KMJ2022-725.

*Для переписки: k.denees@yandex.ru

Поступила 02.07.2021; принята в печать 31.01.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: k.denees@yandex.ru

Submitted 02.07.2021; accepted 31.01.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-725

From bioinformatic screening of genetic markers to low invasive lymph node metastases diagnosis in patients with cervical cancer

D.S. Kutilin*, M.M. Kecheryukova

National Medical Research Oncology Center, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Background. The problem of lymph nodes metastases diagnosing in cervical cancer remains relevant and not fully resolved. The last decade studies results have shown the great potential of molecular markers in lymph nodes metastasis prediction, however, additional studies for their implementation in clinical practice are required.

Aim. Bioinformatic and laboratory screening of molecular markers of cervical tumors regional metastasis for its low invasive diagnosis.

Material and methods. The study was performed on 400 patients with cervical cancer and 40 donors without oncological pathology. To identify potential molecular markers of lymph node metastatic lesions, the Cancer Genome Atlas database was initially analyzed. The identified markers were validated by the Real-Time-polymerase chain reaction in tumor cell samples (extracted using laser microdissection) and extracellular deoxyribonucleic acid (DNA). The Mann–Whitney test was used to assess the differences; the Bonferroni correction was used to account for multiple comparisons.

Results. At the bioinformation stage, the change in the copy number of 5493 genes was analyzed, of which 79 genes were selected that most often change their copy number. During the data validation, it was found that primary tumor cells and tumor cells of metastases from the lymph nodes differ from normal cervix cells in the level of gene copies. The copy number of the *CCND1* and *PPARGC1A* genes has the highest potential for regional lymph nodes metastases diagnosing in patients with cervical cancer; the *PIK3CA*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *MUC4*, *CASP8*, *HLA-A*, *IGSF1* and *TMTCl* loci have a lower potential. The *EP300*, *TTN*, *DMD*, *DST*, *LAMP3*, *TORC2*, *TP53* and *FOXO3* genes can be used to diagnose cervical cancer, whether metastatic or not. Additional validation of markers was carried out on extracellular DNA of blood plasma of cervical cancer patients and conditionally healthy donors. The presence of a differential copy number of *PIK3CA*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *CCND1*, *HLA-A*, *TTN*, *MUC4*, *DST*, *PPARGC1A* genes was found in two groups of patients with cervical cancer with and without metastatic lesions of the lymph nodes.

Conclusion. The study made it possible to form a list of potential molecular markers for low invasive diagnostics of cervical cancer in general (*EP300*, *LAMP3*, *TORC2*, *FOXO3*, *TP53*) and cervical cancer with metastatic lesions of regional lymph nodes (*PIK3CA/DST*, *APC/PPARGC1A*, *ERBB3/HLA-A* and *LAMP3/MUC4*).

Keywords: metastasis, cervical cancer, low invasive diagnostics, laser microdissection, gene copy number, bioinformatics, extracellular DNA.

For citation: Kutilin DS, Kecheryukova MM. From bioinformatic screening of genetic markers to low invasive lymph node metastases diagnosis in patients with cervical cancer. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):725–736. DOI: 10.17816/KMJ2022-725.

Актуальность

По состоянию на 2020 г. рак шейки матки (РШМ) остаётся наиболее частой злокачественной опухолью женской репродуктивной системы и ключевой причиной летальных исходов от онкогинекологической патологии во всём мире [1]. Возникновение метастазов РШМ обусловлено первичным лимфогенным и гематогенным распространением опухоли [2]. Примерно половина больных РШМ — кандидаты на хирургическое лечение в объёме радикальной гистерэктомии III типа (операция Вертгейма–Мейгса). В результате операции Вертгейма–Мейгса образуется большая раневая поверхность, а в забрюшинных пространствах малого таза скапливается раневой экссудат в значительных количествах, что приводит к ряду побочных явлений, угрожающих жизни больных [3, 4].

К сожалению, на сегодняшний день все неинвазивные диагностические методы (ультразвуковая томография малого таза, магнитно-резонансная и компьютерная томография с контрастным усилением) не дают 100% точности в оценке распространённости опухоли: специфичность современных методов для выявления лимфогенных метастазов составляет не более 80%. Основная проблема — диагностика микрометастазов в лимфатических узлах размерами до 10 мм [5].

Проблема своевременной диагностики и проведения оптимального хирургического лечения РШМ остаётся актуальной и до конца не решённой. Результаты исследований последнего десятилетия показали большой потенциал молекулярных маркеров в предикции метастазирования в лимфатические узлы [1]. Так,

показана возможность использования показателя транскрипционной активности генов [1], но экспрессия генов служит не очень стабильным показателем и способна изменяться в организме пациентов в широком диапазоне под влиянием различных факторов. К тому же матричная рибонуклеиновая кислота (РНК) во внеклеточной среде быстро разрушается РНКазами [6], что ограничивает и усложняет построение подходов малоинвазивной диагностики на её основе. Соответственно, необходим переход на более устойчивый в биологических жидкостях организма молекулярный маркёр.

Одним из подобных маркёров может быть показатель копийности генов (CNV — от англ. copy number variation), не подверженный быстрой деградации в плазме крови, но плохо изученный при злокачественных опухолях шейки матки и пока не применяемый в клинической практике [1].

Цель

В свете этого целью исследования стал биоинформационный и лабораторный скрининг молекулярно-генетических маркёров регионарного метастазирования злокачественных опухолей шейки матки для разработки методов малоинвазивной диагностики забрюшинных метастатических лимфатических узлов.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России за период с 2018 по 2021 г. В работе был использован биологический материал от 400 больных раком шейки матки и 40 доноров без онкологической патологии (условно здоровые доноры). В ретроспективную группу вошли 300 больных раком шейки матки (150 пациенток без метастазов и 150 женщин с метастатическим поражением лимфатических узлов), для исследования использовали биологический материал, заключённый в FFPE-блоки. В проспективную группу вошли 40 доноров без онкологической патологии и 100 больных раком шейки матки (50 больных без метастазов в регионарные лимфатические узлы и 50 пациенток с метастазами), у которых для исследования отбирали кровь путём венопункции. Каждая пациентка и условно здоровый донор подписали добровольное информированное согласие на участие в проведении исследования. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол №12 от 10.10.2018).

Биоинформационный анализ баз данных. Для идентификации потенциальных молеку-

лярно-генетических маркёров метастатического поражения лимфатических узлов первично проводили анализ базы данных TCGA (The Cancer Genome Atlas, <https://portal.gdc.cancer.gov/>). Для получения данных из Genomic Data Commons Data Portal (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) использовали пакет TCGA Biolinks языка R в оболочке Rstudio. Для идентификации областей генома, размер которых значительно увеличивался или уменьшался в ряде образцов опухолей, применяли алгоритмы GISTIC версии 2.0.22, MutSig и RAE [7].

Лазерная микродиссекция с бесконтактным захватом. Материалом для исследования послужили срезы тканей, фиксированные в формалине и заключённые в парафин блоков, 300 пациенток. Срезы фиксировали на предметных стёклах, покрытых полиэтиленом. Для высококачественной дифференцировки опухолевых и нормальных клеток тканей шейки матки был выбран подход, основанный на лазерной микродиссекции с бесконтактным захватом (Palm MicroBeam, Carl Zeiss, Германия) [8].

Из клеток, извлечённых путём лазерной микродиссекции с бесконтактным захватом, фенол-хлороформным методом была проведена экстракция 900 образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (300 образцов из опухолевых и 300 образцов из нормальных клеток, а также 300 образцов из метастатических опухолевых клеток).

Для определения относительной копийности генов с использованием базы данных NCBI GenBank были разработаны последовательности синтетических олигонуклеотидов (праймеров, прямых и обратных) для 81 гена, включая референсные локусы (*ACTB*, *GAPDH*). Перечень генов был сформирован на основании предварительного биоинформационного анализа. При выборе референсного гена использовали алгоритм, применённый в работе J. Vandesompele и соавт. [9]: рассчитывали величину M (M-value) и S (Stability, показатель стабильности), равную $\ln(1/M)$. Гены со значением M менее 0,4 считали идеальными. В качестве референсных выбрали 2 локуса: *GAPDH* (M=0,003, S=2,868) и *ACTB* (M=0,105, S=1,942).

Определение показателя относительной копийности генов в клетках из FFPE-блоков. Количественную Real-Time-PCR амплификацию проводили с использованием термоциклера CFX96 (Bio-Rad, США). Амплификацию каждой из проб осуществляли в трёх технических повторах. Усреднённые данные по каждому гену нормировались по усреднённому

показателю референсных генов для получения величины ΔCt [$\Delta Ct = Ct$ (среднее исследуемого гена) – Ct (среднее геометрическое референсных генов)]. Копийность генетического локуса (rC) рассчитывали по формуле $rC = E^{-\Delta Ct}$, где E — эффективность амплификации, рассчитанная по формуле $E = 10^{-1/k}$, где k — коэффициент из уравнения прямой $C(T) = k \cdot \log P_0 + b$, полученного путём линейной аппроксимации экспериментальных данных ($E = 1,987$). Далее вычисляли медиану $rC_{оп1}$ (или для образцов из метастазов $rC_{оп2}$) для образцов опухолевых клеток и медиану rC_n для образцов нормальных клеток по каждому генетическому локусу и рассчитывали кратность изменения (FC — от англ. fold change) копийности генов в опухолевых образцах по отношению к нормальным:

$$FC = rC_{опухоль(1 \text{ или } 2)} / rC_{норма} = E^{-\Delta Ct(опухоль1-2)} / E^{-\Delta Ct(норма)} [8].$$

Выделение внеклеточной ДНК (внДНК). Для получения внДНК использовали кровь, взятую путём венопункции у 50 больных раком шейки матки без метастазов в регионарные лимфатические узлы и 50 больных раком шейки матки с метастазами в регионарные лимфатические узлы, а также у 40 доноров без онкологической патологии (группа условно здоровых доноров).

Плазму крови отделяли центрифугированием (30 мин, 2000 об./мин, $t = 10^\circ C$). Из плазмы выделяли внДНК фенол-хлороформным методом в модификации Д.С. Кутилина и соавт. [10]: к 4 мл плазмы добавляли 4 мл лизирующего раствора, содержащего 2% додецилсульфата натрия, 1% меркаптоэтанол и протеиназу К, инкубировали 30 мин при $58^\circ C$, после чего добавляли 4 мл смеси щелочной фенола с хлороформом (1:1) и центрифугировали 20 мин при 3000 об./мин ($t = 10^\circ C$). Раствор разделялся на две фазы — фенол-хлороформную и водную фазу, содержащую ДНК. Водную фазу переносили в отдельную пробирку и добавляли равный объём изопропилового спирта (96%) и натрия хлорида (до концентрации в растворе 100 мМ). После 60-минутной инкубации при $-20^\circ C$ проводили центрифугирование (12 000 об./мин, 15 мин, $t = 10^\circ C$). Получившийся осадок промывали этиловым спиртом (80%). Этанол удаляли центрифугированием, высушивали осадок при $58^\circ C$ и растворяли в буфере, содержащем этилендиаминтетрауксусную кислоту [10].

Определение показателя относительной копийности генов во внДНК. Оценку показателя относительной копийности генов (перечень представлен в табл. 1) проводили методом количественной полимеразной цепной реакции

(ПЦР) в режиме реального времени (RT-qPCR). Разработка последовательности синтетических олигонуклеотидов (праймеров) осуществлялась с помощью Primer-BLAST и базы данных GenBank (NCBI). В качестве референсного гена для нормализации полученных показателей был выбран *GAPDH*.

Реакцию амплификации проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США) в 20 мкл смеси, содержащей матрицу внДНК (не менее 0,5 нг), 0,2 мМ раствор dNTP, 0,4 мкМ прямого и обратного праймеров, 2,5 мМ раствор $MgCl_2$, 1X ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем EvaGreen и 0,1 е.а./мкл SynTaq ДНК-полимеразы [10]. Амплификация осуществлялась по следующей программе: $95^\circ C$ 3 мин, 40 циклов, $95^\circ C$ 10 с, $55^\circ C$ 30 с (чтение оптического сигнала по каналу FAM) и $72^\circ C$ 20 с.

Относительную копийность (rC) рассчитывали по формуле, описанной Д.С. Кутилиным [11]:

$$rC = rC_{оп} / rC_n = E^{-\Delta Ct(образцов от больных)} / E^{-\Delta Ct(образцов от условно здоровых)},$$

где E — эффективность ПЦР-амплификации, рассчитанная по формуле $E = 10^{-1/k}$ [k — коэффициент уравнения прямой $C(T) = k \cdot \log P_0 + b$, полученной в ходе линейной аппроксимации данных экспериментальных постановок ПЦР; усреднённое значение $E = 1,914$], а ΔCt — разница между средним геометрическим Ct (гена-мишени) и средним геометрическим Ct (референсного гена) [11].

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). После проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова–Смирнова для оценки различий значений применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни, для учёта множественного сравнения использовали поправку Бонферрони. Для проведения кластерного анализа использовали скрипты на языке R. Для получения диагностической панели генов применили математический подход, основанный на LASSO-пенализованной логистической регрессии, и оптимизацию при помощи bootstrap-данных. Для кластеризации генов по функции использовали алгоритм FMD (Functional module detection). Алгоритм основан на методе k-ближайших соседей (KNN — от англ. k-nearest neighbors algorithm) и алгоритме поиска сообщества Лувена для кластеризации тесно связанных генов в отдельные функциональные модули, которые тестируются на функциональное обогащение [12].

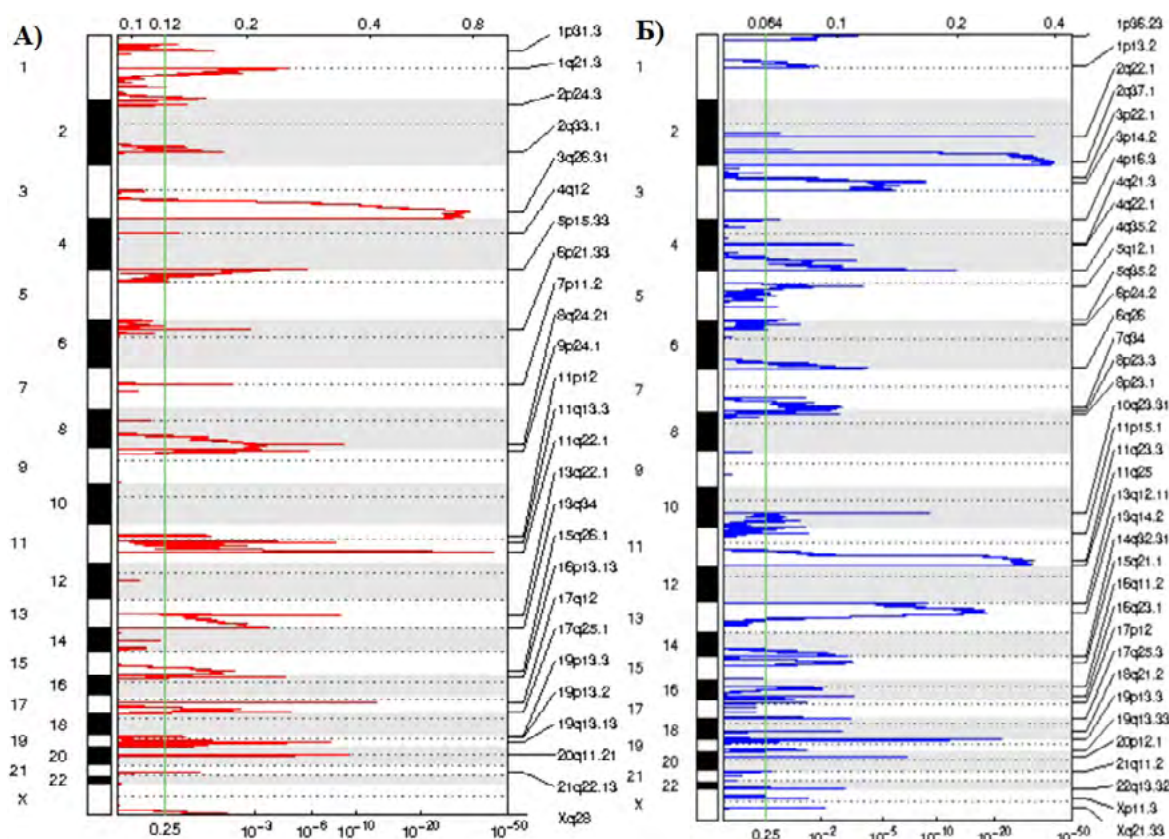


Рис. 1. Геномное положение амплифицированных (А) и делетированных (Б) областей

Результаты и обсуждение

Анализ данных проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA). Для биоинформационного подбора перечня потенциальных молекулярно-генетических маркеров опухолей шейки матки мы обратились к данным проекта TCGA, доступным на портале Genomic Data Commons. Эта база данных содержит информацию о полиморфизмах, экспрессии микроРНК, метилировании ДНК, транскриптоме и копияности генов в образцах тканей (опухоль, здоровая ткань, клетки крови, опухолевые метастазы) более 14 531 больного 38 видами онкологических заболеваний, в том числе 608 пациенток с диагнозом «плоскоклеточный РШМ». В анализ были включены 295 пациенток, для которых были доступны данные по копияности генов в образцах опухоли, прилежащей здоровой ткани и метастазов.

Алгоритм GISTIC идентифицирует области генома, размер которых значительно изменяется при малигнизации тканей. При анализе 295 образцов опухолей было обнаружено 25 значимых результатов на уровне фрагментов хромосом, 26 значимых очаговых амплификаций и 37 значимых очаговых делеций (рис. 1).

Таким образом, в выборке из 295 пациенток было проанализировано изменение копияности

5493 генов. Из них было выбрано 79 генов, наиболее часто изменяющих свою копияность (от 6,5 до 26,2% рассмотренных случаев): *PIK3CA*, *KMT2C*, *KMT2D*, *EP300*, *SPEN*, *FBXW7*, *NSD1*, *FAT1*, *NOTCH1*, *PTEN*, *NFE2L2*, *STK11*, *RBI*, *CREBBP*, *TP53*, *CASP8*, *ARID1A*, *NF1*, *HLA-A*, *PTPN13*, *CDK12*, *FAT4*, *TRRAP*, *CIC*, *CHD4*, *AFF3*, *ATR*, *UBR5*, *CNTRL*, *ZFH3*, *SETD2*, *BCOR*, *MED12*, *BRCA1*, *ERBB3*, *TET1*, *RANBP2*, *ATR*, *KDM5A*, *TSC2*, *APC*, *PML*, *RNF213*, *BRIP1*, *BAP1*, *AR*, *ZNF521*, *CUX1*, *PTPRK*, *GRIN2A*, *TTN*, *MUC4*, *MUC16*, *DNMIP47*, *SYNE1*, *DMD*, *DST*, *GCH1*, *RTEL1*, *IGSF1*, *ADPRM*, *PCCB*, *AGPAT5*, *ATP8A1*, *TMTTC1*, *KIAA1429*, *SDK1*, *LAMP3*, *PRKAA1*, *TORC2*, *FOXO3*, *HDAC5*, *MEF2C*, *MLXIP1*, *HNF4A*, *SREBF1*, *SREBF2*, *PPARGC1A* и *CCND1*.

Особенности копияности генов в клетках первичной опухоли у больных РШМ. У 150 больных РШМ ретроспективной группы не было обнаружено поражения регионарных лимфатических узлов. Анализ показателя относительной копияности (относительно нормальных клеток) 79 генетических локусов в опухолевых клетках 150 больных РШМ без поражения регионарных лимфатических узлов показал высокую молекулярную гетерогенность данного

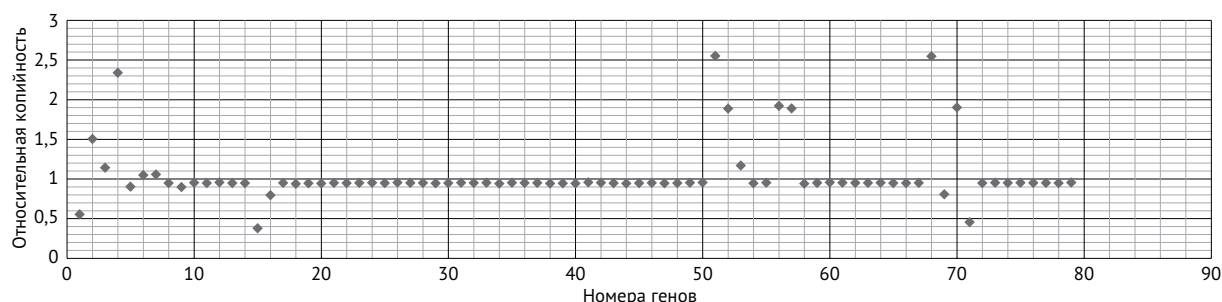


Рис. 2. Молекулярный профиль опухолевых клеток шейки матки у пациенток без поражения лимфатических узлов

типа опухолей. Так, 150 пациенток отчётливо кластеризовались по 4 группам-кластерам (в зависимости от копийности 79 генов). Сами гены по особенностям их копийности также были разделены на 3 крупных кластера.

Тем не менее, несмотря на значительную молекулярную гетерогенность плоскоклеточного РШМ без поражения регионарных лимфатических узлов, при дальнейшем анализе проявляется его специфический молекулярный профиль. Этот профиль характеризуется пиками и спадами, соответствующими увеличению или снижению копийности соответствующих генов (рис. 2). Так, на рис. 2 отчётливо видно несколько участков, характеризующихся значительным изменением копийности генов в опухолевых клетках относительно нормальных.

С использованием критерия Манна–Уитни (с поправкой Бонферрони) было проведено сравнение нормальных и опухолевых клеток по показателю копийности 79 генов у 150 пациенток с РШМ без метастатического поражения лимфатических узлов. Анализ показал статистически значимое увеличение копийности генов *EP300*, *TTN*, *MUC4*, *DMD*, *DST*, *LAMP3* и *TORC2* в 2,3 раза ($p=0,004$), 2,6 раза ($p=0,005$), 1,9 раза ($p=0,001$), 1,9 раза ($p=0,022$), 1,9 раза ($p=0,003$), 2,5 раза ($p=0,004$) и 1,9 раза ($p=0,041$) соответственно, а также статистически значимое снижение копийности генов *PIK3CA*, *TP53* и *FOXO3* в 1,8 раза ($p=0,005$), 2,7 раза ($p=0,002$) и 2,2 раза ($p=0,014$) соответственно в опухолевых клетках шейки матки относительно нормальных клеток (рис. 3, А).

У других 150 пациенток ретроспективной группы больных РШМ было зафиксировано метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Анализ показателя относительной копийности (относительно нормальных клеток) 79 генетических локусов в опухолевых клетках этих больных РШМ также показал высокую молекулярную гетерогенность данного типа опухолей. С использованием критерия

Манна–Уитни (с поправкой Бонферрони) было проведено сравнение нормальных и опухолевых клеток по показателю копийности 79 генов.

В ходе проведённого исследования обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение копийности генов *KMT2C*, *EP300*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *TTN*, *MUC4*, *DMD*, *DST*, *LAMP3*, *TORC2* и снижение копийности генов *STK11*, *TP53*, *CASP8*, *HLA-A*, *IGSF1*, *TMTCl* и *FOXO3* в клетках первичной опухоли относительно нормальных клеток шейки матки. Следует отметить, что эффект одновременного изменения копийности генов *LAMP3*, *TORC2*, *ERBB3*, *APC*, *HLA-A*, *TP53* и *FOXO3* отмечен у 60% выборки, а изменение копийности генов *APC*, *LAMP3* и *TP53* — у 80% выборки (рис. 3, Б).

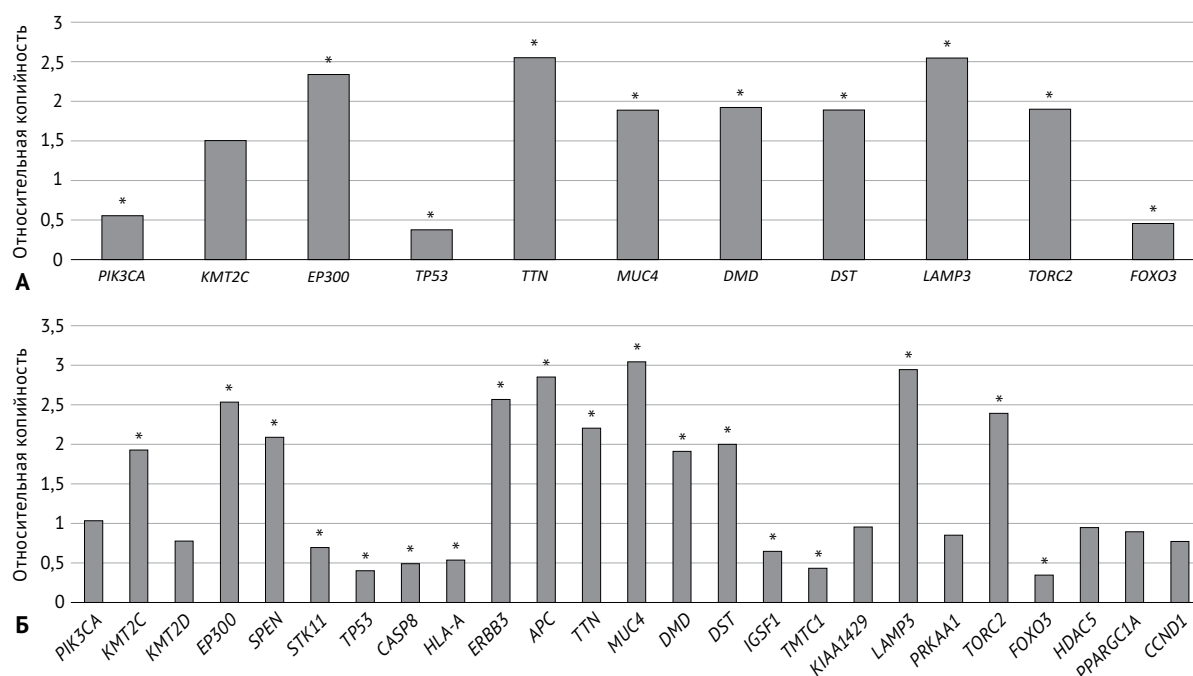
Если рассматривать изменение копийности генов как показатель нестабильности генома, то можно сказать, что в клетках первичной опухоли у больных РШМ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов нестабильность генома выражена значительно сильнее, чем в клетках первичной опухоли у больных РШМ без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Так, если в случае опухолевых клеток больных РШМ без поражения регионарных лимфатических узлов изменяется копийность только 10 генетических локусов, то в случае опухолевых клеток больных РШМ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов изменяется копийность уже 18 генетических локусов.

Дифференциальные особенности копийности исследованных генов в двух группах пациенток представлены в табл. 1.

При сравнении двух групп пациенток по показателю копийности 25 генов обнаружены следующие статистически значимые различия: копийность гена *PIK3CA* была в 1,9 раза ($p=0,037$) выше, *SPEN* — в 2,3 раза ($p=0,005$) выше, *ERBB3* — в 2,7 раза ($p=0,002$) выше, *APC* — в 3,0 раза ($p=0,004$) выше, *MUC4* — в 1,6 раза ($p=0,011$) выше; гена *CASP8* — в 1,6 раза ($p=0,043$) ниже, *HLA-A* — в 1,8 раза ($p=0,020$) ниже, *IGSF1* — в 1,5 раза ($p=0,047$) ниже,

Таблица 1. Дифференциальная копияность генов в клетках первичной опухоли двух групп больных раком шейки матки

Изменяются только в первичной опухоли больных с метастазами		Изменяются в двух группах		Изменяются только в первичной опухоли больных без метастазов	
KMT2C	↑	EP300	↑	PIK3CA	↓
SPEN	↑	TTN	↑		
ERBB3	↑	MUC4	↑		
APC	↑	DMD	↑		
STK11	↓	DST	↑		
CASP8	↓	LAMP3	↑		
HLA-A	↓	TORC2	↑		
IGSF1	↓	TP53	↓		
TMTCl	↓	FOXO3	↓		

**Рис. 3.** А. Относительная копияность генов в опухолевых клетках шейки матки у больных без метастатического поражения лимфатических узлов (n=150); *статистически значимые отличия относительно нормальных клеток (p < 0,05). Б. Относительная копияность генов в опухолевых клетках шейки матки у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (n=150); *статистически значимые отличия относительно нормальных клеток (p < 0,05)

TMTCl — в 2,2 раза (p=0,005) ниже у больных РШМ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов относительно больных РШМ без метастазов. Обнаруженные различия могут лечь в основу дифференциальной диагностики вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при РШМ.

Использование алгоритма FMD (от англ. Functional module detection) позволило объединить перечень исследуемых генов в один функциональный модуль, связанный с регуляцией следующих ключевых сигнальных путей (вы-

явлены по базам данных): клеточный ответ на ультрафиолетовое излучение, клеточный ответ на световые стимулы, регуляция остановки клеточного цикла.

Особенности копияности генов в клетках опухолевых метастазов в лимфатических узлах у больных РШМ. В клетках опухолевых метастазов из лимфатических узлов обнаружено статистически значимое (p < 0,05) увеличение копияности генов *EP300*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *TTN*, *MUC4*, *DMD*, *LAMP3*, *TORC2* и *CCND1*, а также снижение копияности генов *TP53*, *CASP8*, *HLA-A*, *IGSF1*, *TMTCl*, *FOXO3*

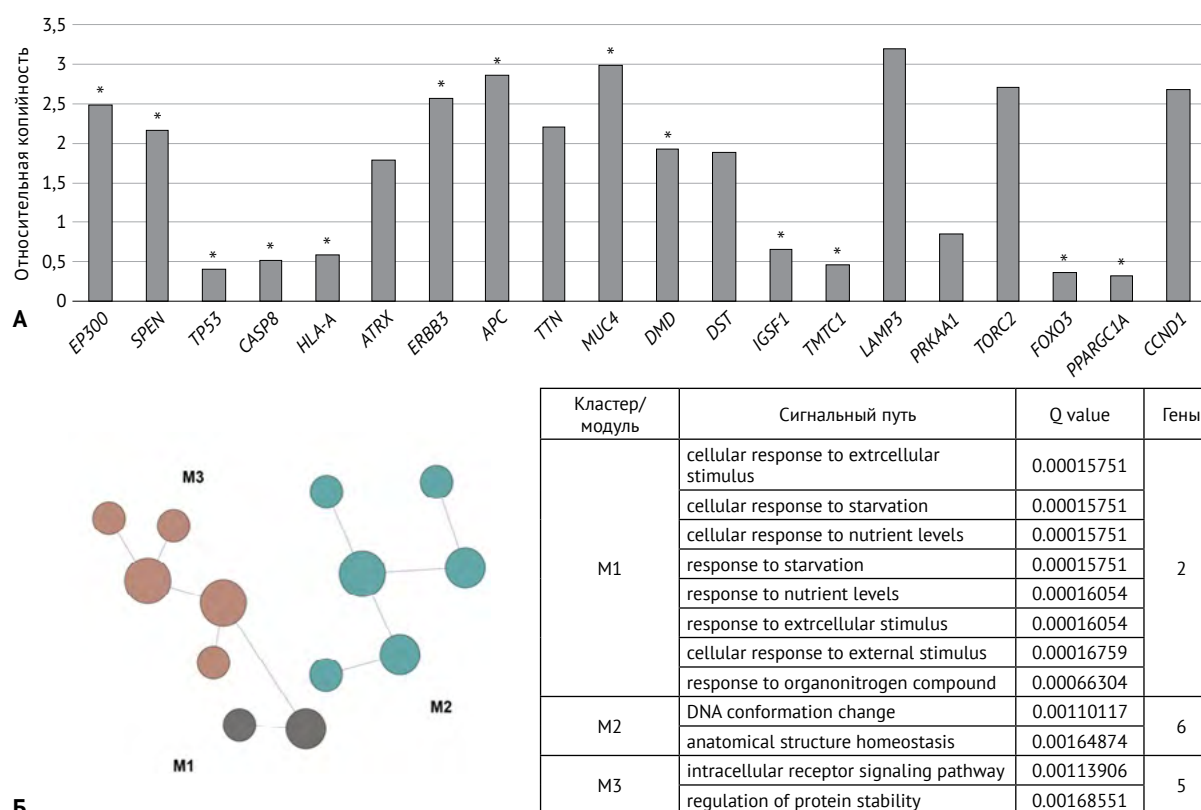


Рис. 4. А. Относительная копийность генов в метастатических опухолевых клетках шейки матки (n=150); *статистически значимые отличия относительно нормальных клеток ($p < 0,05$). Б. Визуализация кластеризации генов по выполняемой функции или участию в сигнальных путях

и *PPARGC1A* относительно нормальных клеток шейки матки. Следует отметить, что эффект одновременного изменения копийности генов *LAMP3*, *TORC2*, *ERBB3*, *APC*, *HLA-A*, *TP53* и *FOXO3* отмечен у 60% выборки, а изменение копийности генов *APC*, *LAMP3* и *TP53* — у 80% выборки (рис. 4, А). Соответственно в клетках опухолевых метастазов у больных РШМ нестабильность генома выражена столь же значительно, как и в клетках первичной опухоли этих больных. При этом в процесс опухолевой трансформации включаются несколько другие гены: если в случае клеток первичной опухоли больных РШМ изменяется копийность 18 генетических локусов, то в случае опухолевых метастатических клеток больных РШМ изменения затрагивают 17 генетических локусов.

Схожесть молекулярного профиля первичной и метастатической опухолей в данном случае можно попытаться объяснить общностью происхождения этих клеток, а различия по копийности ряда генов — клональной эволюцией этих клеток, обеспечившей их выживание в области метастатических ниш [13].

Так, клетки первичной опухоли и метастазов различались по копийности генов *CCND1*

[в 3,5 раза ($p=0,004$) выше в клетках метастазов] и *PPARGC1A* [в 2,8 раза ($p=0,041$) выше в клетках метастазов]. Статистически значимых различий в копийности других генов между клетками первичной опухоли и клетками опухолевых метастазов из лимфатических узлов не обнаружено.

Использование алгоритма FMD позволило разделить перечень исследуемых генов на 3 функциональных модуля (кластеры М1–3), связанных с регуляцией следующих ключевых сигнальных путей (выявлены по базам данных): клеточный ответ на уровни питательных веществ, клеточный ответ на внешний раздражитель, регуляция изменения конформации ДНК, гомеостаз анатомической структуры, регулирование стабильности белка и др. (рис. 4, Б).

Таким образом, клетки первичной опухоли и опухолевые клетки метастазов из лимфатических узлов отличаются по уровню копийности генов от нормальных клеток шейки матки. Соответственно показатель копийности генов *CCND1* и *PPARGC1A* имеет наивысший потенциал для диагностики метастазов в регионарные лимфатические узлы у больных РШМ. Также, несомненно, потенциалом в этом плане

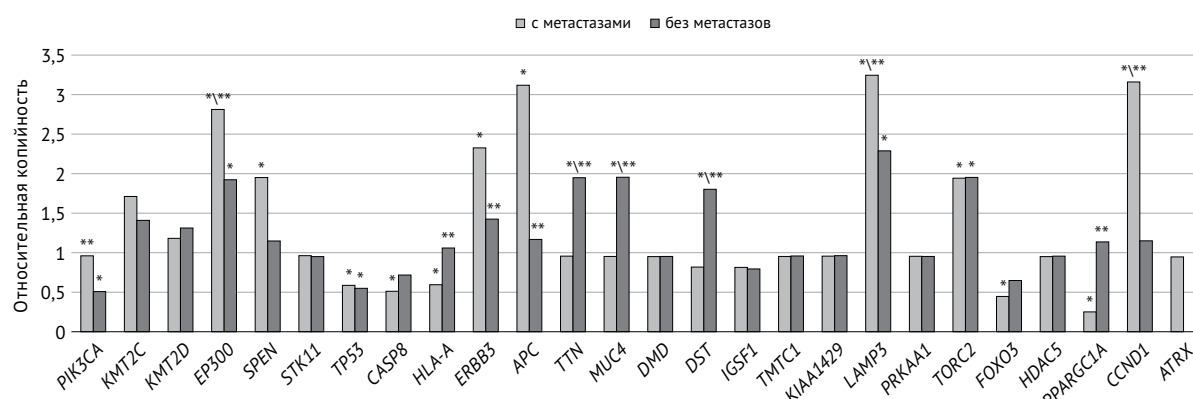


Рис. 5. Показатель относительной копийности генов во внеклеточной ДНК плазмы крови больных раком шейки матки с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и без него; *статистически значимые отличия от условно здоровых доноров ($p < 0,05$), **статистически значимые различия между двумя группами больных раком шейки матки ($p < 0,05$)

обладают генетические локусы *PIK3CA*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *MUC4*, *CASP8*, *HLA-A*, *IGSF1* и *TMTC1*, в то время как генетические локусы *EP300*, *TTN*, *DMD*, *DST*, *LAMP3*, *TORC2*, *TP53* и *FOXO3* можно использовать для диагностики РШМ независимо от его формы — метастатической или нет.

Уровень копийности генетических локусов во внеклеточной ДНК больных РШМ. Для разработки эффективных малоинвазивных методов диагностики РШМ необходим скрининг молекулярных маркёров во внеклеточной ДНК плазмы крови. В качестве таких маркёров большим потенциалом обладает показатель CNV — полиморфизм, приводящий к изменению копийности определённого генетического локуса и, как следствие, изменению экспрессии этого гена и его продукта — белка или некодирующей РНК. Данный показатель обладает достаточной стабильностью во внеклеточных средах организма человека, в том числе в плазме крови [14].

В целом внеклеточная ДНК плазмы крови может происходить из ядерной и митохондриальной ДНК соматических или опухолевых клеток, подвергшихся апоптозу; из ДНК клеток крови, вирусной и бактериальной ДНК [10].

Проведённый анализ позволил выделить ряд генов, показатель CNV которых имеет потенциал для малоинвазивной диагностики РШМ. На внеклеточной ДНК, выделенной из плазмы крови 50 больных РШМ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и 50 больных РШМ без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а также 40 условно здоровых доноров, проведена валидация 26 выявленных потенциальных молекулярно-генетических маркёров.

Кластерный анализ данных по относительной копийности 26 генетических локу-

сов во внеклеточной ДНК 100 пациенток с РШМ позволил разделить выборку на 2 основных кластера: первый — группа больных РШМ с метастатическим поражением лимфатических узлов ($n=50$), второй — группа больных РШМ без метастатического поражения лимфатических узлов ($n=50$).

В ходе проведённого исследования у больных РШМ без метастатического поражения лимфатических узлов во внеклеточной ДНК обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение копийности генов *EP300*, *TTN*, *MUC4*, *LAMP3*, *TORC2* относительно копийности этих генов во внеклеточной ДНК плазмы крови условно здоровых доноров (рис. 5). Также у больных РШМ без метастатического поражения лимфатических узлов во внеклеточной ДНК обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение копийности генов *PIK3CA*, *TP53*, *FOXO3* относительно копийности этих генов во внеклеточной ДНК плазмы крови условно здоровых доноров (см. рис. 5).

У больных РШМ с метастатическим поражением лимфатических узлов во внеклеточной ДНК обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение копийности генов *EP300*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *LAMP3*, *TORC2* и *CCND1* относительно копийности этих генов во внеклеточной ДНК плазмы крови условно здоровых доноров.

Также у больных РШМ с метастатическим поражением лимфатических узлов во внеклеточной ДНК обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение копийности генов *TP53*, *CASP8*, *HLA-A*, *FOXO3* и *PPARGC1A* относительно копийности этих генов во внеклеточной ДНК плазмы крови условно здоровых доноров (см. рис. 5).

Сравнение показателей копийности 26 генов во внеклеточной ДНК двух групп больных РШМ также позволило выявить ряд статистически значимых межгрупповых различий. Так, во внеклеточной

больных РШМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах обнаружено статистически значимое увеличение копийности генов *PIK3CA*, *EP300*, *SPEN*, *ERBB3*, *APC*, *LAMP* и *CCND1* относительно копийности этих генов во вДНК больных РШМ без метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Кроме того, во вДНК больных РШМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах обнаружено статистически значимое снижение копийности генов *HLA-A*, *TTN*, *MUC4*, *DST* и *PPARGC1A* относительно копийности этих генов во вДНК больных РШМ без метастазов в регионарных лимфатических узлах (см. рис. 5). Для получения надёжной диагностической панели генов применили математический подход, основанный на LASSO-пенализованной логистической регрессии и оптимизированный при помощи множественных переувеличенных (bootstrap) наборов данных. Регрессионные модели формировали из 20 пар генов с наиболее высоким значением AUC. Выбранные модели позволили правильно классифицировать образцы с точностью среднего значению $AUC=0,93$ (95% доверительный интервал 0,9305–0,9320). На основании bootstrap-моделей получена финальная панель генов: *PIK3CA/DST*, *APC/PPARGC1A*, *ERBB3/HLA-A* и *LAMP3/MUC4*. Такое сочетание генов обеспечивает диагностическую чувствительность на уровне 95% и специфичность на уровне 90% ($AUC=0,98$) при разделении пациенток с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и без него.

Для некоторых генетических локусов, выявленных в качестве маркёрных в ходе данного исследования, хорошо описана биологическая функция и известна ассоциация с рядом других злокачественных опухолей.

Так, ген *LAMP3* кодирует гликопротеин лизосомальной мембраны и в норме экспрессируется в лимфоидных органах и дендритных клетках. Повышенная экспрессия данного гена отмечена в клетках опухолей пищевода, кишечника, желудка, молочной железы и ряда других тканей [15].

Для гена *TORC2* хорошо известна роль регулятора онкогенеза при различных видах рака [16]. *TORC2* — коактиватор транскрипционного фактора CREB и центральный регулятор экспрессии глюконеогенных генов в ответ на циклический аденозинмонофосфат [17].

Кодируемый геном *TP53* транскрипционный фактор регулирует клеточный цикл, выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей. Мутации в гене *TP53* обнару-

живают в клетках почти половины известных нозологий злокачественных опухолей [18].

Ген *FOXO3* также является триггером апоптоза за счёт активации генов, необходимых для гибели клеток, таких как *Bim* и *PUMA*, или подавления антиапоптотических белков, таких как *FLIP* [19].

Ген *PPARGC1A* — основной регулятор глюконеогенеза в печени, вызывающий повышенную экспрессию генов, участвующих в энергетическом метаболизме [20]. Это ген также служит главным регулятором митохондриального биогенеза. Кодируемый им белок влияет на поляризацию макрофагов посредством *STAT6/PPAR* и ингибирование образования провоспалительных цитокинов [21].

Однако для этих генетических локусов впервые определён потенциал для малоинвазивной диагностики РШМ дифференциально с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и без него.

Вывод

Проведённое исследование позволило сформировать перечень потенциальных молекулярных маркёров для малоинвазивной диагностики как рака шейки матки в целом (*EP300*, *LAMP3*, *TORC2*, *FOXO3*, *TP53*), так и рака шейки матки с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов в частности (*PIK3CA/DST*, *APC/PPARGC1A*, *ERBB3/HLA-A* и *LAMP3/MUC4*).

Участие авторов. Д.С.К. — разработка дизайна исследования, подготовка текста публикации, анализ данных; М.М.К. — сбор и первичная обработка биологического материала, проведение молекулярно-генетического исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кечерюкова М.М., Снежко А.В., Вереникина Е.В., Меньшенина А.П., Адамян М.Л., Арджа А.Ю., Кечерюкова Т.М. Комплексная молекулярная характеристика рака шейки матки: маркёры метастазирования. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2):172. [Kecheryukova MM, Snezhko AV, Verenikina EV, Menshenina AP, Adamyan ML, Ardza AY, Kecheryukova TM. Complex molecular characterization of cervical cancer: metastatic markers. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;(2):172. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29769.
2. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2002;3(3):200–210. [Maksimov SYa, Guseynov KD. Combined treatment of cervical cancer. *Prakticheskaya*

onkologiya. 2002;3(3):200–210. (In Russ.)] EDN: SCBGXT.

3. Дига́й Л.К., Шаназа́ров Н.А., Васьковская О.В., Асабаева Р.И. Клинико-экономический анализ диагностики и лечения больных раком шейки матки. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012;13(4):15–17. [Digay LK, Shanazarov NA, Vaskovskaya OV, Asabaeva RI. Clinical-economic analysis of diagnosis and treatment of patients with cervical cancer. *Medical science and education of Ural*. 2012;13(4):15–17. (In Russ.)] EDN: TAGGIZ.

4. Kenter GG, Heintz AP. Surgical treatment of low stage cervical carcinoma: back to the old days? *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(5):429–434. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200209000-00003.

5. Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н. Оценка степени распространённости рака шейки матки при использовании МРТ. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;(2):64–70. [Trukhacheva NG, Frolova IG, Kolomiets LA, Usova AV, Grigoryev EG, Velichko SA, Chernyshova AL, Churuksaeva ON. Assessment of the extent of cervical cancer spread using magnetic resonance imaging. *Siberian journal of oncology*. 2015;(2):64–70. (In Russ.)] EDN: TSLSDA.

6. Кутилин Д.С., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Павлятенко И.В., Савченко Д.А., Габричидзе П.Н., Гварамия А.К., Шляхова О.В., Бабенков О.Ю. Генетические и эпигенетические предикторы эффективности лучевой терапии опухолей прямой кишки. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(4):58. [Kutulin DS, Guseareva MA, Kosheleva NG, Pavlyatenko IV, Savchenko DA, Gabrichidze PN, Gvaramiya AK, Shlyakhova OV, Babenkov OY. Genetic and epigenetic predictors of rectal tumors radiotherapy effectiveness. *Modern problems of science and education*. 2021;(4):58. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30963.

7. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013;6(269):11. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.

8. Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Кит О.И., Кутилин Д.С. Зависимость общей и безрецидивной выживаемости больных от молекулярно-генетического подтипа плоскоклеточного рака пищевода. *Вопросы онкологии*. 2019;65(5):691–700. [Kolesnikov EN, Maksimov AYU, Kit OI, Kutulin DS. Dependence of overall and relapse-free patients survival from molecular genetic subtype of esophageal squamous cell cancer. *Voprosy onkologii*. 2019;65(5):691–700. (In Russ.)] EDN: LGYIBT.

9. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A, Speleman F. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):research0034.1. DOI: 10.1186/gb-2002-3-7-research0034.

10. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А., Пыльцин С.П., Лейман И.А., Чубарян А.В., Туркин И.Н., Водолазский Д.И., Николаева Н.В., Лысенко И.Б. Изменение относительной копийности генетических локусов во внеклеточной ДНК у пациентов с аденокарциномой лёгкого. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;(3-2):74–82. [Kutulin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pylytsin SP, Leyman IA, Chubaryan AV, Turkin IN, Vodolazhsky DI, Nikolaeva NV, Lysenko IB. Relative copy number variation of genetic loci in the cell-free DNA in patients with lung adenocarcinoma. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy*

region. Seriya: Estestvennye nauki. 2017;(3-2):74–82. (In Russ.)] EDN: ZQTCYX.

11. Кутилин Д.С. Регуляция экспрессии генов раково-тестикулярных антигенов у больных колоректальным раком. *Молекулярная биология*. 2020;54(4):580–595. [Kutulin DS. Regulation of gene expression of cancer/testis antigens in colorectal cancer patients. *Molecular biology*. 2020;54(4):520–534.] DOI: 10.1134/S0026893320040093.

12. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Кутилин Д.С. Дифференциальная экспрессия микроРНК и их генов-мишеней при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях разной степени тяжести. *Успехи молекулярной онкологии*. 2020;7(2):47–61. [Dimitriadi TA, Burtsev DV, Dzhenkova EA, Kutulin DS. Differential expression of microRNAs and their target genes in cervical intraepithelial neoplasias of varying severity. *Advances in molecular oncology*. 2020;7(2):47–61. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-2-47-61.

13. Gisselsson D, Egnell R. Cancer — An insurgency of clones. *Trends Cancer*. 2017;3(2):73–75. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.010.

14. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А., Пыльцин С.П., Лейман И.А., Карнаухов Н.С., Кит О.И. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой лёгкого. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(6):731–738. [Kutulin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pylytsin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, Kit OI. Copy number variation in tumor cells and extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(6):771–778.] DOI: 10.1007/s10517-019-04620-y.

15. Tanaka T, Warner BM, Odani T, Ji Y, Mo YQ, Nakamura H, Jang SI, Yin H, Michael DG, Hirata N, Suizu F, Ishigaki S, Oliveira FR, Motta ACF, Ribeiro-Silva A, Rocha EM, Atsumi T, Noguchi M, Chiorini JA. LAMP3 induces apoptosis and autoantigen release in Sjögren's syndrome patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15169. DOI: 10.1038/s41598-020-71669-5.

16. Rodón L, Svensson RU, Wiater E, Chun MG, Tsai WW, Eichner LJ, Shaw RJ, Montminy M. The CREB coactivator CRTC2 promotes oncogenesis in LKB1-mutant non-small cell lung cancer. *Sci Adv*. 2019;5(7):eaaw6455. DOI: 10.1126/sciadv.aaw6455.

17. Cheng A, Saltiel AR. More TORC for the gluconeogenic engine. *BioEssays*. 2006;28(3):231–234. DOI: 10.1002/bies.20375.

18. Teng Z, Chen W, Yang D, Zhang Z, Zhu L, Wu F. Expression of p53 in ground-glass nodule of lung cancer and non-lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2019;17(2):1559–1564. DOI: 10.3892/ol.2018.9797.

19. Ekoff M, Kaufmann T, Engström M, Motoyama N, Villunger A, Jönsson JI, Strasser A, Nilsson G. The BH3-only protein Puma plays an essential role in cytokine deprivation induced apoptosis of mast cells. *Blood*. 2007;110(9):3209–3217. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073957.

20. Klein MA, Denu JM. Biological and catalytic functions of sirtuin 6 as targets for small-molecule modulators. *J Biol Chem*. 2020;295(32):11021–11041. DOI: 10.1074/jbc.REV120.011438.

21. Zago G, Saavedra PHV, Keshari KR, Perry JSA. Immunometabolism of tissue-resident macrophages — An appraisal of the current knowledge and cutting-edge methods and technologies. *Front Immunol*. 2021;12:665782. DOI: 10.3389/fimmu.2021.665782.

Сведения об авторах

Кутилин Денис Сергеевич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; k.denees@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8942-3733>

Кечерюкова Мадина Мажитовна, аспирант, ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; adele09161@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7800-7198>

Author details

Denis S. Kutilin, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, National Medical Research Oncology Center, Rostov-on-Don, Russian Federation; k.denees@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8942-3733>

Madina M. Kecheryukova, Postgrad. Stud., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; adele09161@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7800-7198>

Влияние носительства полиморфных аллелей гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом

Кантемирова Б.И.^{1*}, Чернышева Е.Н.¹, Орлова Е.А.¹, Абдуллаев М.А.¹,
Петрова О.В.^{1,2}, Ростошвили Г.А.¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия;

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Астрахань, Россия

Реферат

Актуальность. Известна роль полиморфизма гена VKORC1 (1639G>A, rs9923231) в повышенной чувствительности к варфарину и гипокоагуляции. Доказано, что полиморфизмы в гене VKORC1 могут приводить к прогрессированию атеросклероза и гиперкоагуляции, и, следовательно, могут быть факторами, способствующими развитию острого коронарного синдрома.

Цель. Изучить влияние носительства полиморфных генотипов гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели пациентов с острым коронарным синдромом.

Материал и методы исследования. В пилотном обсервационном одномоментном исследовании приняли участие 77 пациентов, которые находились под наблюдением в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани и сосудистого центра Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань) в период с октября 2020 г. по май 2021 г. Генотипирование по CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 проводили на ПЦР-анализаторе. Для статистической обработки определяли критерии Харди–Вайнберга и Стьюдента; 95% доверительный интервал с использованием программ Statistica Trial 13 и IBM SPSS Statistics 26.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Существенные отличия касались частоты гемодинамически значимого стеноза у гомозиготных носителей GG гена VKORC1 по сравнению с группой носителей GA генотипа — 3 (8,8%) против 7 (22,5%); $p = 0,0058$. У носителей генотипов GA и GG наиболее часто диагностировали инфаркт миокарда (Q- и не Q-образующий). У носителей генотипа AA чаще устанавливали впервые возникшую или прогрессирующую стенокардию. Уровень гипергликемии и триглицеридемии был наиболее высоким в группе пациентов с генотипом AA гена VKORC1.

Вывод. Установлены статистически значимые различия в клинико-лабораторных показателях пациентов с острым коронарным синдромом, носителей различных генотипов гена VKORC1.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, полиморфизм генов, чувствительность к варфарину, гиперкоагуляция.

Для цитирования: Кантемирова Б.И., Чернышева Е.Н., Орлова Е.А., Абдуллаев М.А., Петрова О.В., Ростошвили Г.А. Влияние носительства полиморфных аллелей гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):737–743. DOI: 10.17816/KMJ2022-737.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-737

The effect of polymorphic alleles carriage of the VKORC1 gene on clinical and laboratory parameters in patients with acute coronary syndrome

Kantemirova B.I.^{1*}, Chernysheva E.N.¹, Orlova E.A.¹, Abdullaev M.A.¹, Petrova O.V.^{1,2}, Rostoshvili G.A.¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

*Для переписки: belakantemirova@rambler.ru

Поступила 14.12.2021; принята в печать 01.03.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: belakantemirova@rambler.ru

Submitted 14.12.2021; accepted 01.03.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. The role of the VKORC1 (1639G>A, rs9923231) gene polymorphism in hypersensitivity to warfarin and hypocoagulation is known. It has been proven that polymorphisms in the VKORC1 gene can lead to the progression of atherosclerosis and hypercoagulability, and, therefore, can be factors contributing to the development of acute coronary syndrome.

Aim. To study the effect of polymorphic genotypes carriage of the VKORC1 gene on the clinical and laboratory parameters of patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. The pilot observational cross-sectional study involved 77 patients who were under observation in the conditions of the Federal Center for Cardiovascular Surgery in Astrakhan and the vascular center of Kirov City Hospital No. 3 (Astrakhan), from October 2020 to May 2021. Genotyping for CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 on a PCR analyzer was performed. For statistical processing, the Hardy–Weinberg and Student criteria; 95% confidence interval were determined using Statistica Trial 13 and IBM SPSS Statistics 26.0. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Significant differences related to the frequency of hemodynamically significant stenosis in homozygous carriers of the GG gene for VKORC1 compared with the group of carriers of the GA genotype — 3 (8.8%) versus 7 (22.5%); $p = 0.0058$. Carriers of the GA and GG genotypes were most often diagnosed with myocardial infarction (*Q*- and non-*Q*-forming). Carriers of the AA genotype were more likely to have new or progressive angina pectoris. The level of hyperglycemia and triglyceridemia was the highest in the group of patients with the AA genotype, VKORC1 gene.

Conclusion. Statistically significant differences were established in the clinical and laboratory parameters of patients with acute coronary syndrome, carriers of different genotypes of the VKORC1 gene.

Keywords: acute coronary syndrome, gene polymorphism, warfarin sensitivity, hypercoagulability.

For citation: Kantemirova BI, Chernysheva EN, Orlova EA, Abdullaev MA, Petrova OV, Rostoshvili GA. The effect of polymorphic alleles carriage of the VKORC1 gene on clinical and laboratory parameters in patients with acute coronary syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):737–743. DOI: 10.17816/KMJ2022-737.

Актуальность

Роль витамина К (ВК) в механизмах активации свёртывающей системы крови известна давно. ВК участвует в синтезе протромбина, факторов свёртывания крови VII, IX, X, антикоагуляционных протеинов С, S и Z, остеокальцина в костной ткани [1].

В организм человека ВК поступает преимущественно в неактивной форме, инертной для процессов гиперкоагуляции. Перевод ВК в активную форму осуществляется ферментом эпоксидредуктазой. После приобретения функциональной активности ВК начинается посттрансляционное карбоксилирование ВК-зависимых белков. Незрелость или дефицит фермента эпоксидредуктазы могут приводить к тотальному снижению активности всех ВК-зависимых факторов свёртывания крови. Дефекты активности эпоксидредуктазы могут иметь наследственные причины. Субъединица 1 комплекса эпоксидредуктазы ВК кодируется геном VKORC1 [2].

Генетические полиморфизмы гена VKORC1, участвующего в превращении ВК, могут влиять не только на риск тромбозов и кровотечений, но и на формирование индивидуального ответа на пероральные антикоагулянты [3, 4].

Некоторые полиморфизмы гена VKORC1 уменьшают количество функционального фер-

мента VKORC1, необходимого для активации ВК-зависимых свёртывающих белков. Наиболее распространённый полиморфизм гена VKORC1, известный как VKORC1A, представляет собой изменение одного нуклеотида в промоторной области VKORC1, приводящее к изменению сайта связывания фактора транскрипции. В частности, нуклеотид гуанин заменён аденином (1639G>A, rs9923231), что приводит к снижению синтеза белка VKORC1, необходимого для преобразования ВК в функционально зрелую форму, способную активировать белки свёртывания [5, 6]. Носители этого полиморфизма реагируют на более низкие дозы варфарина и подвергаются более высокому риску побочных эффектов, связанных с чрезмерной гипокоагуляцией [5–9]. Выявлены этнические особенности в частоте носительства полиморфизма 1639G>A, rs9923231 гена VKORC1 [10–12].

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) в качестве базисной терапии, поддерживающей реологические свойства крови, в большинстве своём получают двойную антиагрегантную терапию, включающую ингибиторы тиенопиридинов или тикагрелор и ацетилсалициловую кислоту. По показаниям, после проведения чрескожного коронарного вмешательства, с учётом лабораторных

изменений активности свёртывающей системы крови и наличия сопутствующих заболеваний, пациентам могут быть назначены антикоагулянты, в том числе и пероральные формы. В связи с чем возможность генотипирования пациентов с ОКС по генам, обеспечивающим антиагрегантный и антикоагуляционный ответ в 1-е сутки после поступления в стационар, для получения ургентной терапии представляется важным диагностическим исследованием.

В то же время, встречаются отдельные публикации, свидетельствующие о роли носительства полиморфных генотипов VKORC1 на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании Wang и соавт. было обнаружено, что наличие аллеля С локуса +2255 увеличивает риск сосудистых заболеваний почти вдвое: 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,58 до 2,41, $p < 0,001$ для инсульта; ДИ от 1,24 до 2,38, $p < 0,01$ для ишемической болезни сердца и ДИ от 1,04 до 3,48, $p < 0,05$ для аневризмы аорты [13].

Авторы предположили, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у носителей генотипов не ТТ гена VKORC1, вероятно, связан с низким уровнем недокарбоксилированного остеокальцина, индуцированного отсутствием ВК. В этих условиях снижается депонирование кальция в костной ткани, что увеличивает риск кальцификации сосудов и способствует прогрессированию атеросклероза [14].

Подобные результаты, видимо, послужили основанием для проведения в 2009 г. исследования, касающегося изучения ассоциативной связи носительства однонуклеотидного полиморфизма VKORC1 (rs2359612) с клиническими исходами у пациентов, перенёвших имплантацию стента с лекарственным покрытием [15].

Проспективно была выделена геномная дезоксирибонуклеиновая кислота у 764 пациентов, перенёвших чрескожное коронарное вмешательство с сентября 2003 г. по декабрь 2006 г. Первичная конечная точка включала атеротромботические события, такие как сердечная смерть, инфаркт миокарда и негеморрагический инсульт. Средняя продолжительность наблюдения составила 631 ± 251 день. Оказалось, что генотип ТТ определялся у 83,8% пациентов, генотип без ТТ — у 16,2% больных. Группа без ТТ показала больше составных событий, чем группа с генотипом ТТ (7,3% против 3,0%, $p = 0,032$). В регрессионном анализе Кокса не ТТ генотип гена VKORC был значимым предиктором атеротромботических событий (ДИ 1,14–5,78) [15].

Интересна, на наш взгляд, работа А.О. Рубаненко и соавт., где носительство генотипов

VKORC1 у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий рассмотрена с позиции возможности усиления тромбообразования [16]. Гиперкоагуляция в данном случае объясняется способностью ВК-зависимых факторов свёртывания крови, например проконвертина, активировать тромбин с последующим усилением физиологической роли активируемого тромбином ингибитора фибринолиза. Было показано, что у пациентов с генотипом СС гена VKORC1, ассоциированного с более высокой концентрацией фермента внутри клетки, следует ожидать увеличения концентрации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более 210% в 1,4 раза чаще, чем у пациентов с генотипами ТТ и СТ [16]. Роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза у пациентов с ОКС с позиции маркера образования тромбов и ингибирования воспаления также рассматривалась в литературе [17].

Таким образом, изучение носительства полиморфных генотипов гена VKORC1 у пациентов с ОКС имеет свою диагностическую значимость, является обоснованным и актуальным.

Цель

Цель исследования — изучить влияние носительства полиморфных генотипов гена VKORC1 на клинико-лабораторные показатели пациентов с ОКС.

Материал и методы исследования

Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом» (2021–2023).

В работе с больными соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000), есть заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ Минздрава России» (протокол №2 от 14.04.2021). В пилотном наблюдательном одномоментном исследовании приняли участие 77 пациентов с ОКС, которым потребовалось чрескожное коронарное вмешательство в условиях Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани и сосудистого центра Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова (г. Астрахань) в период с октября 2020 г. по май 2021 г.

Клинические группы сравнения были стратифицированы по носительству аллелей гена VKORC1. Первая группа из 34 человек —

пациенты с ОКС, носители NM-генотипа (GG) гена VKORC1. Вторая группа из 31 человека — носители генотипа GA гена VKORC1. Третья группа была представлена пациентами с ОКС, носителями генотипа AA гена VKORC1 (12 человек).

Результаты генотипирования биологического материала (венозной крови) сопоставляли с клинико-лабораторными показателями у пациентов с ОКС при поступлении. Средний возраст больных составил $64,13 \pm 14,45$ года. Женщин было 35 (45,4%), мужчин — 42 (54,6%). Пациенты находились на двойной дезагрегантной терапии: ацетилсалициловая кислота + производное тиенопиридинов или ацетилсалициловая кислота + тикагрелор.

Определение полиморфных последовательностей гена VKORC1 (по идентификатору snp rs9923231) проводили на ПЦР-анализаторе¹ BioRad CFX96 в научно-исследовательском центре ФГБОУ ВО «Астраханского ГМУ Минздрава России» г. Астрахани. Детекцию генотипов VKORC1 у пациентов с ОКС осуществляли с помощью диагностического набора «ГенТест CYP2C9, VKORC1, CYP4F2» производства ООО «Новые молекулярные технологии» (ООО «НОМОТЕК», г. Москва).

Статистическая обработка результатов выполнена методами параметрической и непараметрической статистики. Определение соответствия частот генотипов в случайной выборке по частотам полиморфизмов в популяциях равновесию Харди–Вайнберга проводили методом χ^2 . Для определения средних величин, стандартных отклонений и достоверности групповых различий для совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерий Стьюдента (Т). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения частоты признаков в группах сравнения применяли программы статистической обработки Statistica Trial 13 и IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Переменные факторы были проанализированы с помощью скорректированного 95% ДИ.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных в общей выборке составил $64,13 \pm 14,45$ года (95% ДИ 35,23–93,03). Среди обследованных пациентов женщин было 35 (45,4%; 95% ДИ 0,34–0,56), мужчин — 42 (54,6%; ДИ 0,43–0,65). Практически у всех больных зарегистрирован избыточный индекс массы тела. Средний его показатель составил

$29,0 \pm 5,0$ кг/м² в общей группе наблюдения (95% ДИ 19–39).

Частоты генотипов гена VKORC1 проверяли на соответствие уравнению Харди–Вайнберга: $\chi^2 = 0,5757$; $p = 0,4580$. Дикий генотип GG гена VKORC1 определён у 34 (44,2%) пациентов, промежуточный генотип GA — у 31 (40,3%), полиморфный генотип AA — у 12 больных (15,6%).

Влияние носительства генотипов VKORC1 (rs9923231) на клинико-лабораторные особенности пациентов с ОКС представлены в табл. 1.

По гендерному признаку пациенты с ОКС распределились в подгруппах наблюдения, с учётом генетических особенностей VKORC1, равномерно ($p_1 = 0,449$; $p_2 = 0,8627$).

В группе пациентов с ОКС, носителей генотипа AA гена VKORC1, вошедших в исследование, в структуре диагноза при поступлении наиболее часто фигурировала впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия: 9 (75%) против 3 (25%), $p = 0,0489$ ($p < 0,05$). В то время как в группе гетерозиготных носителей генотипа GA и гомозиготных носителей генотипа GG поражение миокарда было наиболее выраженным. У пациентов этих подгрупп наиболее часто диагностировали инфаркт миокарда (Q- и не Q-образующий) — 2 (6,4%) против 15 (48,3%), $p = 0,000$; 13 (38,2%) против 21 (62,2%), $p = 0,015$ ($p < 0,05$).

Статистически значимые отличия касались частоты гемодинамически значимого стеноза (с закрытием просвета стента на 50–70%) в подгруппе гомозиготных носителей GG гена VKORC1 по сравнению с группой носителей генотипа GA — 3 (8,8%) против 7 (22,5%), $p_2 = 0,0058$.

Сопутствующий сахарный диабет одинаково часто встречался во всех подгруппах наблюдения. При этом уровень гипергликемии существенно различался и был наиболее высоким у пациентов с ОКС, носителей генотипа AA гена VKORC1. В группе пациентов, носителей полиморфного генотипа AA гена VKORC1 уровень триглицеридов был также наиболее высоким. По-видимому, гипергликемия и гипертриглицеридемия — дополнительные модифицируемые факторы риска повышенного тромбообразования для пациентов, носителей генотипа AA гена VKORC1. Однако считаем, что для формирования окончательных выводов необходимо исследование на большей по численности выборке больных.

Среди показателей свёртывающей системы крови только активированное частичное тромбопластиновое время имело статистически значимые различия между пациентами-носителями различных генотипов гена VKORC1.

¹ ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Таблица 1. Влияние носительства генотипов VKORC1 (rs9923231) на клинико-лабораторные особенности пациентов с острым коронарным синдромом

Клинико-лабораторные показатели	Гомозиготный генотип GG, n=34, абс. (%)	Гетерозиготный генотип GA, n=31, абс. (%)	Гомозиготный генотип AA, n=12, абс. (%)	p
Тромбоз стента:	9 (26,47) 95% ДИ 0,12–0,39	14 (45,1) 95% ДИ 0,3–0,6	2 (16,6) 95% ДИ 0,02–0,35	$p_1=0,0828$; $p_2=0,4934$
– I: гемодинамически незначимый стеноз (до 50% просвета сосуда)	—	3 (9,6) 95% ДИ 0,02–0,16	1 (8,3) 95% ДИ 0,1–0,15	$p_1=0,8949$ $p_2=0,0058$ $p_1=0,6728$ $p_2=0,7429$
– II: гемодинамически значимый стеноз (50–70%)	3 (8,8) 95% ДИ 0,01 — 0,21	7 (22,5) 95% ДИ 0,09 — 0,35;	—	$p_2=0,8627$
– III: критический стеноз (70% и более)	6 (17,6) 95% ДИ 0,06–0,28	4 (12,9) 95% ДИ 0,07–0,17	1 (8,3) 95% ДИ 0,01–0,2	$p_2=0,1742$
Глюкоза крови, ммоль/л (M±σ)	6,79±1,94 95% ДИ 2,91–10,67	8,39±1,84 95% ДИ 4,71–12,07	10,29±2,36 95% ДИ 5,57–15,01	$p_1=0,054$ $p_2=0,0000$
Активированное частичное тромбопластиновое время, с (M±σ)	48,56±20,89 95% ДИ 6,78–90,34	52,33±21,65 95% ДИ 9,03–95,63	91,65±40,52 95% ДИ 10,61–172,69	$p_1=0,113$ $p_2=0,0061$
Триглицериды, ммоль/л (M±σ)	1,79±0,78 95% ДИ 0,23–3,35	1,58±0,97 95% ДИ 0,3 — 3,46	2,32±0,8 95% ДИ 0,72–3,92	$p_1=0,0343$ $p_2=0,418$

Примечание: p_1 — сравнение носителей гомозиготного генотипа AA и гетерозиготного генотипа GA гена VKORC1; p_2 — сравнение носителей гомозиготного генотипа AA и нормального генотипа GG гена VKORC1.

Максимально выраженным в численном значении оно было у пациентов-носителей полиморфного генотипа AA гена VKORC1, предполагающего снижение активности ВК-зависимых факторов свёртывания крови. Количество тромбоцитов, протромбиновое время, международное нормализованное отношение были сопоставимы во всех подгруппах наблюдения и статистически значимо не различались в группах носительства различных генотипов гена VKORC1.

Таким образом, у пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства, носителей генотипов GA и GG гена VKORC1 наиболее часто диагностировали инфаркт миокарда (Q- и не Q-образующий) ($p < 0,05$). В то время как у носителей генотипа AA статистически значимо чаще регистрировали первые возникшую или прогрессирующую стенокардию ($p < 0,05$). У гомозиготных носителей GG гена VKORC1 по сравнению с гетерозиготными носителями генотипа GA статистически значимо чаще выявляли гемодинамически значимый стеноз стента ($p < 0,05$). Уровень гипергликемии и триглицеридемии был наиболее высоким в группе пациентов с полиморфным генотипом AA гена VKORC1. Активированное частичное тромбопластиновое время статистически значимо в численном значении было выше у носителей генотипа AA гена

VKORC1 по сравнению с носителями генотипа GG ($p_2=0,0061$).

По нашему мнению, исследование нуждается в продолжении изучения данных особенностей на большей по выборке пациентов с ОКС для дальнейшей систематизации и динамического наблюдения.

Вывод

Установлены статистически значимые различия в клинико-лабораторных показателях пациентов с острым коронарным синдромом, носителей различных генотипов гена VKORC1.

Участие авторов. Б.И.К. — руководство работой; Е.Н.Ч. — проведение исследования; Е.А.О. — построение дизайна научного исследования; О.В.П. — отбор больных и интерпретация полученных результатов; М.А.А. — статистическая обработка результатов; Г.А.Р. — генотипирование образцов крови пациентов с острым коронарным синдромом.

Источник финансирования. Научное исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом».

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Петкова Н.И., Петрова К.Б., Близнакова М.И., Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т. Новый образ витамина К — больше, чем фактор свёртывания крови. *Нефрология*. 2018;22(1):29–37. [Petkova NI, Petrova KB, Bliznakova MI, Paskalev DN, Galunska BT. The new face of vitamin K — more than blood clotting factor. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(1):29–37. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-29-37.
2. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Ивашенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):393–406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
3. Арсланбекова С.М., Голухова Е.З., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Кузнецова Е.В. Особенности подбора терапевтических доз варфарина у пациентов с полиморфизмом гена VKORC1-G3673A, после протезирования клапанов сердца, в условиях полифармакотерапии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2014;15(S3):130. [Arslanbekova SM, Goluhova EZ, Sychev DA, Kazakov RE, Kuznetsova EV. Features of the selection of therapeutic doses of warfarin in patients with VKORC1-G3673A gene polymorphism, after heart valve replacement, under polypharmacotherapy. *Byulleten NCSSH im AN Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2014;15(S3):130. (In Russ.)] EDN: SFUXSZ.
4. Turner RM, de Koning EM, Fontana V, Thompson A, Pirmohamed M. Multimorbidity, polypharmacy, and drug-drug-gene interactions following a non-ST elevation acute coronary syndrome: Analysis of a multicentre observational study. *BMC Med*. 2020;18(1):1–15. DOI: 10.1186/s12916-020-01827-z.
5. Shaw K, Amstutz U, Kim RB, Lesko LJ, Turgeon J, Michaud V, Hwang S, Ito S, Ross C, Carleton BC. Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in Warfarin therapy. *Ther Drug Monit*. 2015;37(4):428–36. DOI: 10.1097/FTD.000000000000192.
6. Fedorinov DS, Mirzaev KB, Ivashchenko DV, Temirbulatov II, Sychev DA, Maksimova NR, Chertovskih JV, Popova NV, Tayurskaya KS, Rudykh ZA. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C9 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Drug Metab Pers Ther*. 2018;33(2):91–98. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0004.
7. Dong OM, Wheeler SB, Cruden G, Lee CR, Voora D, Dusetzina SB, Wiltshire T. Cost-effectiveness of multigene pharmacogenetic testing in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Value Health*. 2020;23(1):61–73. DOI: 10.1016/j.jval.2019.08.002.
8. Tang W, Shi Q, Ding F, Yu M, Hua J, Wang Y. Impact of VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: A novel systematic review and meta-analysis of 53 studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(4):304–321. DOI: 10.5414/CP202833.
9. Velizarova M, Hristova J, Svinarov D, Ivanova S, Jovinska S, Abedinov P. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms in anticoagulant therapy management after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Pharmacia*. 2021;68(1):269–273. DOI: 10.3897/pharmacia.68.e63409.
10. Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С., Чернышева Е.Н., Абдуллаев М.А., Сычев Д.А. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):392–404. [Kantemirova BI, Orlova EA, Polunina OS, Chernysheva EN, Abdullaev MA, Sychev DA. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups. *Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8(6):392–404. (In Russ.)] DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.
11. Vesa SC, Trifa AP, Crisan S, Buzoianu AD. VKORC1-1639 G>A Polymorphism in Romanian patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(8):760–764. DOI: 10.1177/1076029615585993.
12. Wzorek J, Wypasek E, Awsiuk M, Potaczek D, Undas A. Genetic causes of resistance to vitamin K antagonists in Polish patients: a novel p.Ile123Met mutation in VKORC1 gene. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(5):429–434. DOI: 10.1097/MBF.0000000000000737.
13. Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Yang Y, Sun L, Hu S, Chen J, Zhang C, Zheng Y, Zhen Y, Sun K, Fu C, Yang T, Wang J, Sun J, Wu H, Wayne C, Hui R. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection). *Circulation*. 2006;113(12):1615–1621. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580167.
14. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. *Ожирение и метаболизм*. 2013;10(2):11–18. [Pankratova YuV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix gla-protein and extra osseous effects. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):11–18. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2071-8713-4818.
15. Suh JW, Baek SH, Park JS, Kang HJ, Chae IH, Choi DJ, Park HJ, Kim PJ, Seung KB, Kim HS. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene polymorphism is associated with atherothrombotic complication after drug-eluting stent implantation: 2-Center prospective cohort study. *Am Heart J*. 2009;157(5):908–912. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.02.001.
16. Рубаненко А.О., Дьячков В.А., Кириченко Н.А., Сергеева Т.А., Щукин Ю.В. Генотип CC гена VKORC1 ассоциируется с гиперкоагуляцией и снижением активности системы фибринолиза у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Медицина*. 2019;7(2):1–8. [Rubanenko AO, Dyachkov VA, Kirichenko NA, Sergeeva TA, Shchukin YuV. Genotype CC VKORC1 is associated with hypercoagulation and decreasing of fibrinolytic activity in patients with permanent atrial fibrillation. *Meditsina*. 2019;7(2):1–8. (In Russ.)] DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-2-1-8.
17. Pang H, Zhang C, Liu F, Gong X, Jin X, Su C. Reduced thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and enhanced inflammatory markers in ACS. *Minerva Cardioangiol*. 2016;41(8):475–482. DOI: 10.1016/j.medin.2016.10.008.

Сведения об авторах

Кантемирова Бэла Исмаиловна, докт. мед. наук, проф., каф. фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; belakantemirova@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Чернышева Елена Николаевна, докт. мед. наук, доц., зав. каф., каф. кардиологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; lena.chernysheva@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

Орлова Екатерина Алексеевна, канд. мед. наук, доц., зав. каф., каф. фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; eorlova56@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович, аспирант, каф. фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; abdullaev-musalitdin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

Петрова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, зав., клинико-диагностическая лаборатория, ФГБОУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России; доц., каф. сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; students_asma@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3544-2266>

Ростошвили Георгий Александрович, зав., лаборатория многофункционального медицинского клинического центра, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия; kdlmmkc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7296-4798>

Author details

Bela I. Kantemirova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; belakantemirova@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Elena N. Chernysheva, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Cardiology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; lena.chernysheva@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

Ekaterina A. Orlova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Depart. of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; eorlova56@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

Musalitdin A. Abdullaev, PhD Student, Depart. of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; abdullaev-musalitdin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

Olga V. Petrova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Assoc. Prof., Depart. of Cardiovascular Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; students_asma@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3544-2266>

Giorgi A. Rostoshvili, Head, Laboratory of the Multifunctional Medical Clinical Center, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; kdlmmkc@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7296-4798>

Адгезия *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах как индикатор гомеостатического равновесия микробиоты у детей с хроническим гастродуоденитом

О.И. Пикуза, Р.А. Файзуллина, А.М. Закирова*, Е.А. Самороднова
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. В последнее время возросла частота развития микозов у пациентов гастроэнтерологического профиля в связи с увеличением интенсивности воздействия на организм человека внешних факторов, вызывающих нарушения в системе антимикотической защиты.

Цель. Изучить адгезию *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах у детей с хроническим гастродуоденитом.

Материал и методы исследования. Обследованы 96 детей (средний возраст $12,43 \pm 1,24$ года) с рекуррентными респираторными заболеваниями с морфологически доказанным хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Изучали адгезию *Candida*, обсеменённость буккальных эпителиоцитов бактериями. Всем детям проводили параклинические исследования, применяли инструментальные методы исследования, назначали консультации специалистов. В исследовании адгезивной реакции *C. albicans* на буккальных эпителиоцитах использовали штамм *Candida* из коллекции ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии». Исследовали 100 эпителиоцитов, результат оценивали по числу *Candida* в пересчёте на 1 эпителиоцит. Регистрацию искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов проводили по методу D. Goldman и E. Goetzl (2003) в модификации А.Н. Маянского. Дети были распределены на две группы: основная — выявленный рост *C. albicans* свыше 1000 КОЕ/г, сравнительная — отсутствие избыточного роста *C. albicans*. Статистическая обработка включала определение коэффициента корреляции, средней арифметической величины (M) и её стандартной ошибки (m), различий показателей по критериям Стьюдента (за статистически значимый принимали уровень при $p < 0,05$).

Результаты. Гармоничное пропорциональное развитие было у 55,21% детей, отмечен дисбаланс микробиоты: вздутие живота и урчание по ходу толстой кишки ($p=0,0087$), неустойчивый стул ($p=0,0241$) и запоры ($p=0,6092$). В спектре коморбидной патологии выявлено наличие аллергических заболеваний ($p=0,0048$), до 10 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции ($p=0,1702$), более 10 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции ($p=0,0105$), аденоидные вегетации ($p=0,531$), хронический пиелонефрит в стадии клинико-лабораторной ремиссии ($p=0,0216$). Оценка микробного пейзажа кишечника показала значимое снижение содержания бифидобактерий в основной группе ($p=0,0482$), а лактобациллы были сопоставимы в обеих группах ($p=0,0839$). В группе сравнения в 88,63% случаев показатели адгезии *C. albicans* на буккальных эпителиоцитах составляли $6,37 \pm 0,46$, в основной группе — $11,86 \pm 0,74$ ($p=0,0362$). Выявлена прямая зависимость между параметрами искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов и степенью микробиологических сдвигов в кишечнике ($r=0,58$, $p=0,0097$).

Вывод. Изучение адгезии *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах у детей с хроническим гастродуоденитом выявило однонаправленность сдвигов в количественном содержании облигатной микробиоты полости рта и кишечника, что можно применять в качестве скрининга гомеостатического равновесия микробиоты.

Ключевые слова: дети, *Candida*, хронический гастродуоденит, колонизационная резистентность, дисбиocenoz, микробиота.

*Для переписки: azakirova@gmail.com

Поступила 05.03.2022; принята в печать 05.04.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: azakirova@gmail.com

Submitted 05.03.2022; accepted 05.04.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А. Адгезия *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах как индикатор гомеостатического равновесия микробиоты у детей с хроническим гастродуоденитом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):744–750. DOI: 10.17816/KMJ2022-744.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-744

***Candida albicans* adhesion on buccal epitheliocytes as an indicator of microbiota homeostatic balance in children with chronic gastroduodenitis**

O.I. Pikuza, R.A. Fayzullina, A.M. Zakirova*, E.A. Samorodnova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Recently, the incidence of mycoses in patients with a gastroenterological profile has grown due to an increase in the intensity of the impact on the human body of external factors that cause disturbances in the antimycotic defense system.

Aim. To study the adhesion of *Candida albicans* on buccal epitheliocytes in children with chronic gastroduodenitis.

Material and methods. 96 children (mean age 12.43 ± 1.24 years) with recurrent respiratory diseases with morphologically proven chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* were examined. The adhesion of *Candida*, contamination of buccal epithelial cells with bacteria were studied. All children underwent paraclinical studies, instrumental methods of research, consultations of specialists were also prescribed. In the study of the adhesive reaction of *C. albicans* on buccal epitheliocytes, a *Candida* strain from the collection of the Federal Budgetary Institution of Science “Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology” was used. 100 epitheliocytes were studied, the result was evaluated by the number of *Candida* in terms of 1 epitheliocyte. Registration of artificial colonization of buccal epithelial cells was carried out according to the method of D. Goldman and E. Goetzl (2003) modified by A.N. Mayansky. The children were divided into 2 groups: the main one — the detected growth of *C. albicans* over 1000 CFU/g, and the comparative one — the absence of excess growth of *C. albicans*. Statistical processing included the determination of the correlation coefficient, the arithmetic mean (M) and its standard error (m), differences in indicators according to Student's criteria (the level at $p < 0.05$ was considered statistically significant).

Results. Harmonious proportional development was observed in 55.21% of children, microbiota imbalance was noted: bloating and rumbling along the colon, ($p=0.0087$), unstable stool ($p=0.0241$) and constipation ($p=0.6092$). The spectrum of comorbid pathology revealed the presence of allergic diseases ($p=0.0048$), up to 10 episodes of acute respiratory viral infection ($p=0.1702$), more than 10 episodes of acute respiratory viral infection ($p=0.0105$), adenoid vegetations ($p=0.531$), chronic pyelonephritis in the stage of clinical and laboratory remission ($p=0.0216$). Assessment of the intestinal microbial landscape showed a significant decrease in the content of bifidobacteria in the main group ($p=0.0482$), and lactobacilli were comparable in both groups ($p=0.0839$). In the comparison group, in 88.63% of cases, the indices of adhesion of *C. albicans* on buccal epitheliocytes were 6.37 ± 0.46 , in the main group — 11.86 ± 0.74 ($p=0.0362$). A direct relationship between the parameters of artificial colonization of buccal epitheliocytes and the degree of microbiological changes in the intestine was found ($r=0.58$, $p=0.0097$).

Conclusion. The study of adhesion of *Candida albicans* on buccal epitheliocytes in children with chronic gastroduodenitis revealed a unidirectional shift in the quantitative content of the obligate oral and intestinal microbiota, which can be used as a screening for the homeostatic balance of the microbiota.

Keywords: children, *Candida*, chronic gastroduodenitis, colonization resistance, dysbiocenosis, microbiota.

For citation: Pikuza OI, Fayzullina RA, Zakirova AM, Samorodnova EA. *Candida albicans* adhesion on buccal epitheliocytes as an indicator of microbiota homeostatic balance in children with chronic gastroduodenitis. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(5):744–750. DOI: 10.17816/KMJ2022-744.

Актуальность

Кандидозный дисбиоз — распространённая форма нарушения микробиоценоза кишечника, его выявляют у 1/3 детей с хроническими гастродуоденитами, ассоциированными с хеликобактерной инфекцией [1–4]. В последнее время возросла актуальность проблемы микозов у пациентов гастроэнтерологического профиля в связи с увеличением интенсивности воздействия на организм человека внешних факторов,

вызывающих нарушения в системе антимикотической защиты. В связи с тем, что дрожжеподобные грибы входят в состав нормальной микробиоты человека, одной из наиболее частых грибковых инфекций во всех возрастных группах бывает кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения [1–6].

Предрасполагающий фактор в развитии кандидоза пищеварительной системы — снижение фунгопротективных свойств со стороны как

желудочно-кишечного тракта, так и всего организма в целом [3–5, 7, 8].

Другой важный фактор, контролирующий рост условно-патогенной микробиоты, — состояние нормобиоты кишечника, чутко реагирующей на любые отклонения в функционировании пищеварительной системы и всего организма. В случае дефицита нормобиоты возникают условия для адгезии на слизистой оболочке кишечника дрожжеподобных грибов и другой условно-патогенной микробиоты [1, 9, 10].

У детей с наиболее распространённой патологией органов пищеварения — хроническими гастроудоденитами — создаются дополнительные условия для размножения грибов и бактерий, что ухудшает состояние пациентов и значительно снижает эффективность лечения. Выявлена отрицательная роль персистирующих инфекций слизистых оболочек на местную защитную функцию желудка, среди которых важное место занимает инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, которую рассматривают как маркёр микрoэкологического неблагополучия [1, 3, 4, 9, 11].

В настоящее время для верификации кишечной микробиоты приняты различные методологические подходы, наиболее приемлемым из которых для детских учреждений служит культуральный метод, позволяющий получить информацию о количественных и качественных параметрах микробиоты кишечника [1, 4, 10, 12].

С учётом вышесказанного важна разработка скрининговых тестов оценки дисбиотических нарушений кишечника для целенаправленного назначения микробиологических анализов кала и обоснованной рациональной коррекции. В этом плане большой интерес вызывает комплексное изучение колонизационной резистентности полости рта и кишечника как единой экологической системы пищеварительного тракта [12, 13].

Как часть мукозальной системы буккальный эпителий сохраняет элементы её активной позиции во взаимоотношениях со стимулами, исходящими из внешней и внутренней среды, что позволяет использовать их в качестве индикатора местных и общих нарушений гомеостаза [13–16].

В облигатной микробиоте буккальных клеток доминируют стрептококки, прежде всего *S. oralis* и *S. sanguis*. Их количество бывает максимальным у детей до 10 лет и рассматривается как один из индикаторов неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта и «общего здоровья» [12, 14, 17]. Присутствие менее типичных для данной биоты микроорганизмов отражает ослабление колонизационной

резистентности, сигнализируя о дестабилизационных процессах, сфокусированных на уровне слизистых оболочек. Чаще всего об этом судят по адгезивным реакциям с *C. albicans* [12–14, 17].

Цель

Цель исследования — изучить адгезию *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах как индикатор гомеостатического равновесия микробиоты у детей с хроническим гастроудоденитом.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе детского стационара ГАУЗ «Центральная ГKB №18» г. Казани и кафедры пропедевтики детских болезней и факкультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. Во время исследования обследованы 96 детей в возрасте от 6 до 16 лет (средний возраст $12,43 \pm 1,24$ года) обоих полов с рекуррентными респираторными заболеваниями с морфологически доказанным хроническим гастроудоденитом (гистологическое исследование, уреазный тест и дыхательный «Хелик-тест»), ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Дети были разделены на группы: основная — 51 ребёнок с выявленным ростом *C. albicans* свыше 1000 КОЕ/г^1 , сравнительная группа — 45 детей с хроническими гастроудоденитами с отсутствием избыточного роста *C. albicans*.

Критерии включения были одинаковыми для обеих групп: наличие хронического гастроудоденита, подписанного информированного согласия родителей и пациентов на проведение исследования.

Критерии исключения аналогичны для обеих наблюдаемых групп: язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта, тяжёлые сопутствующие органические и острые инфекционные заболевания на момент исследования, несоответствующий возраст.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол №4 от 26 апреля 2022 г.).

В настоящей работе представлены данные, характеризующие устойчивость буккального эпителия к «искусственной колонизации», о которой судили по адгезии убитых клеток *C. albicans*. Параллельно с адгезией *Candida* изучали обсеменённость буккальных эпителиоцитов бактериями. В предыдущих исследо-

¹КОЕ — колониеобразующие единицы.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметры	Основная группа (n=51)	Группа сравнения (n=45)	p
Разделение по выявлению роста <i>C. albicans</i>	Выявлен рост <i>C. albicans</i> свыше 1000 КОЕ/г, 100%	Отсутствие избыточного роста <i>C. albicans</i> , 100%	0,0001
Средний возраст, годы	12,26±1,27	12,65±1,18	0,0739
Пол (мальчики/девочки)	27/24	22/23	0,1144
Давность заболевания, годы	5,19±0,64	4,93±0,78	0,0852
Количество обострений в год	3,24±0,51	2,95±0,46	0,0673

ваниях [12, 17] нами было выявлено понижение естественной колонизации буккальных эпителиоцитов у детей, подверженных рекуррентным респираторным заболеваниям.

Всем детям проводили параклинические обследования — общий анализ крови и мочи, по показаниям — биохимическое исследование крови (уровень аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, общего белка, холестерина, общего билирубина, креатинина и др.). Применяли инструментальные методы исследования (фиброэзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиографию, электроэнцефалографию и т.д.). Все дети были консультированы специалистами (аллергологом-иммунологом, оториноларингологом, нефрологом, кардиологом и др.). Пациенты из обеих групп (37,49%) в течение последних 6 мес получали антибактериальные препараты по поводу острой респираторной патологии.

При поступлении в стационар у обследованных пациентов производили забор фекалий для проведения микробиологического исследования, а также осуществляли соскоб со слизистой оболочки щёк полости рта для регистрации колонизационной резистентности изучаемых экологических ниш.

В исследовании адгезивной реакции *C. albicans* на буккальных эпителиоцитах использовали штамм *Candida* из коллекции ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии». Исследовали 100 эпителиоцитов, подсчитывая количество адгезированных *Candida*. Результат оценивали по числу *Candida* в пересчёте на 1 эпителиоцит. Регистрацию искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов осуществляли по методу D. Goldman и E. Goetzl (2003) в модификации А.Н. Маянского [13].

Одновременно с показателями искусственной колонизации у обследованных детей проводили исследование микробиоты кишечника на базе ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору

в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

На основании культурального исследования кала дети были распределены на две группы: по возрастному-половым, клиническим и лабораторно-инструментальным признакам исследуемые группы были сопоставимы (табл. 1).

Проведена статистическая обработка данных с использованием прикладных программ Excel-XP «Статистика»: применяли коэффициент корреляции, рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и её стандартную ошибку (m). По критериям Стьюдента определяли различия показателей. За статистически значимый принимали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Большинство детей имели гармоничное пропорциональное развитие (55,21% детей), дисгармоничное и резко дисгармоничное развитие было у 33,34 и 11,45% соответственно.

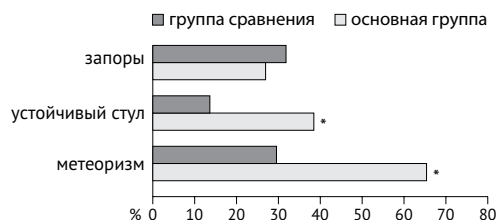
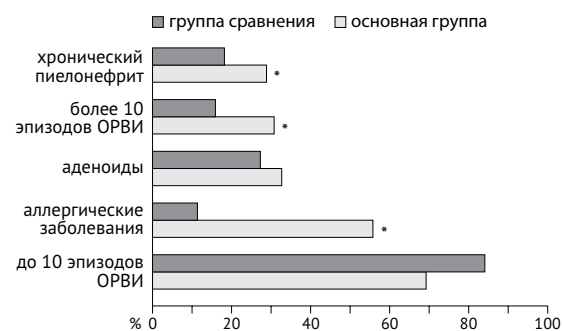
Анализ клинической картины нарушений пищеварительного тракта у обследованных выявил наличие типичного болевого синдрома, синдрома желудочно-кишечной диспепсии. При сравнении данных обеих групп выявлены вздутие живота и урчание по ходу толстой кишки ($p=0,0087$), изменение характера стула (неустойчивый стул, $p=0,0241$ и запоры, $p=0,6092$) (рис. 1). В отношении кратности стула в неделю изучаемые группы были сопоставимы и не имели достоверного различия: основная группа — $7,38 \pm 2,27$, группа сравнения — $6,82 \pm 1,93$ ($p=0,2905$). Указанные проявления были расценены как следствие дисбаланса микробиоты.

Кандидоз часто маскируется как микст-инфекция [1, 8, 16, 17]. В спектре коморбидной патологии, поддерживающей рекуррентные респираторные заболевания, при сравнении данных обеих групп выявлено, что у детей основной группы в отличие от группы сравнения регистрировалась более высокая частота аллергических заболеваний ($p=0,0048$), до 10 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции ($p=0,1702$), более 10 эпизодов острой респи-

Таблица 2. Показатели колонизационной резистентности полости рта у обследованных детей

Микрофлора	Индекс колонизации оральных стрептококков на БЭ, баллы	Искусственная колонизация (клетки <i>C. albicans</i> на одном БЭ)	p
Основная группа	0,83±0,08	13,87±0,48	0,0019
Группа сравнения	1,54±0,26	6,34±0,67	0,0372

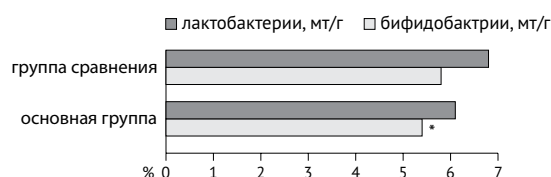
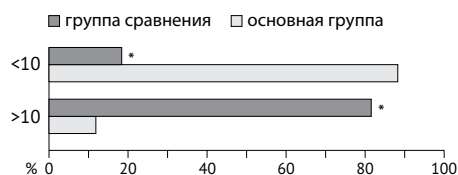
Примечание: БЭ — буккальный эпителиоцит.

**Рис. 1.** Симптомы желудочно-кишечной диспепсии у обследованных детей (%); *p < 0,05**Рис. 2.** Сопутствующая патология пациентов исследуемых групп; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; *p < 0,05

раторной вирусной инфекции (p=0,0105), аденоидные вегетации (p=0,531), хронический пиелонефрит в стадии клинко-лабораторной ремиссии (p=0,0216) (рис. 2).

При оценке микробного пейзажа кишечника выявлена количественная депрессия основных представителей микробиоты, более выраженная в основной группе (рис. 3). Так, снижение количества бифидобактерий в основной группе в отличие от группы сравнения оказалось более значимым (p=0,0482), тогда как содержание лактобацилл было сопоставимо в обеих группах (p=0,0839).

На рис. 4 представлены показатели адгезии *C. albicans* на буккальных эпителиоцитах в основной и сравнительной группах. Так, в группе сравнения в 88,63% случаев показатели адгезии *C. albicans* на буккальных эпителиоцитах были ниже 10 (количество адгезированных *Candida* в пересчёте на 1 эпителиоцит) и в среднем составляли 6,37±0,46. У детей основной подгруппы показатель адгезии *C. albicans* составил 11,86±0,74 (p=0,0362). Путём корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость

**Рис. 3.** Структура основных представителей микробного пейзажа кишечника (мт/г — микробных тел в 1 г) в исследуемых группах; *p < 0,05**Рис. 4.** Показатели адгезии *C. albicans* на буккальных эпителиоцитах исследуемых групп; *p < 0,05

между параметрами искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов и степенью микробиологических сдвигов в кишечнике. Так, чем выше уровень искусственной колонизации, тем тяжелее проявлялись признаки нарушения микробиоты. В целом коэффициент корреляции между изучаемыми параметрами составил r=0,58 (p=0,0097).

Нарушение колонизационной резистентности вызывает адгезию и колонизацию на слизистой оболочке кишечника условно-патогенной микробиоты, в том числе грибов рода *Candida* (табл. 2).

Обсуждение

Таким образом, приведённые данные подтверждают мнение о том, что кишечная флора может существенно влиять на функциональные параметры буккальных эпителиоцитов, позволяя использовать их как индикатор дисбиотических нарушений, отражая реактивные события на уровне слизистых оболочек полости рта и кишечника у детей с хроническим гастроудоденитом. Метод неинвазивен, информативен, требует минимальных затрат технических средств и времени, его можно использовать в качестве скринингового в условиях амбулаторно-поликлинической и стационарной служб педиатрического профиля.

Работами последних лет установлено [1, 12–14, 17], что буккальные эпителиальные клетки слизистых оболочек занимают активную позицию в системе гуморально-клеточного гомеостаза. Это справедливо для слизистых оболочек, в том числе и для буккальных эпителиоцитов — одной из самых доступных для анализа категории клеток.

При дефиците нормобиоты возникают условия для адгезии дрожжеподобных грибов на слизистой оболочке кишечника, наиболее распространённого варианта *C. albicans*, при аналогичных сдвигах микробного пейзажа полости рта.

У детей с хроническим гастродуоденитом часто возникает дисбиоз с увеличением представительства *Candida* и уменьшением содержания нормальной микробиоты в микробном пейзаже толстой кишки. К факторам, снижающим антифунгальную защиту и приводящим к избыточному росту дрожжеподобных грибов, можно отнести высокую частоту назначения антибактериальных препаратов в связи с повторными эпизодами респираторной патологии и осложнённым течением. Дети с хроническими гастродуоденитами относятся к группе риска по развитию кандидозной инфекции, что диктует необходимость соответствующей коррекции при проведении общепринятых схем лечения согласно протоколу.

Вывод

Изучение адгезии *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах у детей с хроническим гастродуоденитом выявило одностороннюю направленность сдвигов в количественном содержании облигатной микробиоты полости рта и кишечника, что можно применять в качестве скрининга гомеостатического равновесия микробиоты.

Участие авторов. О.И.П. и Р.А.Ф. — анализ результатов и их интерпретация; А.М.З. и Е.А.С. — проведение исследования, сбор результатов и обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под ред. А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. СПб.: ИнформМед; 2014. 210 с. [*Mikrobiota zheludochno-kishechnogo trakta pri khronicheskom gastrite*. (Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis.) AN Suvorova,

VP Novikovoy, IYu Mel'nikovoy, editors. SPb.: InformMed; 2014. 210 p. (In Russ.)]

2. Агафонова Е.В., Велижинская Т.А. Рецепторная и фагоцитарная активность нейтрофилов при хронических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей, ассоциированных с *Helicobacter pylori* и грибами рода *Candida*. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):241–243. [Agafonova EV, Velinsky TA. Receptor and phagocytic activity of neutrophils in chronic diseases of the upper gastrointestinal tract in children, associated with *Helicobacter pylori*, and fungi of the genus *Candida*. *Russian Journal of Immunology*. 2017;11(2):241–243. (In Russ.)] EDN: ZCSCUR.

3. Гурова М.М., Новикова В.П. Состояние микроэлементного гомеостаза у детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(1):7–12. [Gurova MM, Novikova VP. Trace element homeostasis in children with pathologies of the upper gastrointestinal tract. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2017;12(1):7–12. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-1-7-12.

4. Червинец В.М., Миронов А.Ю., Червинец Ю.В., Базлов С.Н. Состояние и значение микробиоценозов пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, хроническом гастрите, эзофагите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(1):42–49. [Chervinets VM, Mironov AYU, Chervinets YuV, Bazlov SN. The state and role of esophagus, stomach, intestinal microbiota in patients with ulcer disease, chronic gastritis, esophagitis. *Clinical laboratory diagnostics*. 2020;65(1):42–49. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-1-42-49.

5. Алексеева И.Г., Маланичева Т.Г., Денисова С.Н., Ни А., Качалова О.В. Хроническая гастродуоденальная патология у детей с atopическим дерматитом, осложнённым микотической инфекцией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(1):41–45. [Alekseeva IG, Malanicheva TG, Denisova SN, Nee A, Kachalova OV. Chronic gastroduodenal pathology in children with atopic dermatitis complicated by mycotic infection. *Pacific Medical Journal*. 2020;(1):41–45. (In Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2020-1-41-45.

6. Kushnirenko IV. Role of the property of buccal epitheliocytes in the adhesion of *Candida albicans* and the effect of regulatory cytokines on it during the infectious process in patients with candida of the mucosa of the upper part of the digestive tract. *Gastroenterology*. 2016;62(4):14–20. DOI: 10.1080/21688370.2019.1612661.

7. Borriello F, Zanoni I, Granucci F. Cellular and molecular mechanisms of anti-fungal innate immunity at epithelial barriers: the role of C-type lectin receptors. *Eur J Immunol*. 2020;50(3):317–325. DOI: 10.1002/eji.201848054.

8. Wang Y. Looking into *Candida albicans* infection, host response, and antifungal strategies. *Virulence*. 2015;6(4):307–308. DOI: 10.1080/21505594.2014.1000752.

9. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300–313. DOI: 10.1264/jsm.2017017.

10. Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Червинец В.М., Миронов А.Ю., Алексеева Ю.А. Микроэкология пищеварительного тракта как показатель состояния здоровья человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;(6):57–60. [Samoukina AM, Mikhailova ES, Chervinets VM, Mironov AYU, Alekseeva YuA. The micro-ecology of digestive tract as an indicator of human health conditions. *Clinical laboratory diagnostics*. 2015;(6):57–60. (In Russ.)] EDN: UATWIZ.

11. Rugge M, Savarino E, Sbaraglia M, Bricca L, Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis.* 2021;53(10):1237–1246. DOI: 10.1016/j.dld.2021.03.007.

12. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Рашитов Л.Ф. Скрининговые подходы к диагностике дисбиотических нарушений кишечника у детей. *Лечащий врач.* 2016;(1):20–22. [Pikuza OI, Fayzullina RA, Zakirova AM, Rashitov LF. Screening approaches to diagnostics of dysbiotic intestinal disorders in children. *Lechashchiy vrach.* 2016;(1):20–22. (In Russ.)] EDN: VKAEZT.

13. Маянский А.Н., Абаджиди М.А., Маянская И.В., Макарова Т.В. Реактивность буккальных эпителиоцитов: индикация местных и общих нарушений гомеостаза (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2004;(8):31–34. [Mayanskiy AN, Abadjidi MA, Mayanskaya IV, Zaslavskaya MI, Makhrova TV. Reactivity of buccal epitheliocytes: indication of local and general impairment in hemostasis (literature survey). *Clinical laboratory diagnostics.* 2004;(8):31–34. (In Russ.)] EDN: OIWZTB.

14. Mark Welch JL, Ramirez-Puebla ST, Borisy GG. Oral microbiome geography: Micron-scale habitat and niche. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):160–168. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.009.

15. Робакидзе Н.С., Щукина О.Б. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. *Российский журнал*

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):15–21. [Robakidze NS, Shchukina OB. Pathogenetic aspects of oral cavity lesions in inflammatory gastrointestinal tract diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(4):15–21. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21.

16. Шаталова Е.В., Парахина О.В., Летова Ю.С. Персистентный потенциал значимых возбудителей нозокомиальных инфекций в условиях ассоциации с грибами рода *Candida*. *Проблемы медицинской микологии.* 2019;21(3):46–48. [Shatalova EV, Parakhina OV, Letova US. Persistent potential of significant causative agents of nosocomial infections in association with *Candida* fungi. *Problems in medical mycology.* 2019;21(3):46–48. (In Russ.)] EDN: THJYAT.

17. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Сулейманова З.Я., Пикуза А.В., Рашитова Э.Л. Взаимосвязь адгезивности буккальных эпителиоцитов для *Candida albicans* с особенностями пищеварительного тракта у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(2):40–45. [Pikuza OI, Fayzullina RA, Zakirova AM, Suleymanova ZY, Pikuza AV, Rashitova EL. Interrelation between adhesion of buccal epithelial cells for *Candida albicans* and specificities of the digestive tract in children with recurrent respiratory diseases. *Problems of pediatric nutritiology.* 2020;18(2):40–45. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2020-2-40-45.

Сведения об авторах

Пикуза Ольга Ивановна, докт. мед. наук, проф., каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; pdb-fp@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5332-8630>

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; r868@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7209-5737>

Закирова Альфия Мидхатовна, канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; azakirova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2976-0807>

Самороднова Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доц., каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; elenasamorodnova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2668-3746>

Author details

Olga I. Pikuza, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; pdb-fp@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5332-8630>

Reseda A. Fayzullina, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart. of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; r868@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7209-5737>

Alfiya M. Zakirova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; azakirova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2976-0807>

Elena A. Samorodnova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; elenasamorodnova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2668-3746>

Структура кишечных инфекций в условиях инфекционного отделения

М.А. Никонорова*, Н.В. Карбышева, Е.Ф. Котовщикова,
Е.А. Шевцова, О.В. Бесхлебова

Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия

Реферат

Актуальность. Ежегодно в России количество пациентов с острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии остаётся на значимом уровне.

Цель. Определить современную этиологическую структуру и особенности клинического течения острых кишечных инфекций в условиях инфекционного отделения городской больницы.

Материал и методы исследования. За период с 2017 по 2019 г. обследован 181 пациент с проявлениями острых кишечных инфекций, находящийся в инфекционных отделениях КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул». Возраст пациентов колебался от 18 до 76 лет (средний возраст $35,4 \pm 14,8$ года), в их числе были 55,6% женщин и 44,4% мужчин. Исследование биологического материала от больных (кала) выполняли при помощи метода полимеразной цепной реакции с гибридационно-флюоресцентной детекцией, бактериологического исследования и серологического метода (реакции непрямой гемагглютинации) на наличие антител к возбудителям острых кишечных инфекций (в сыворотке крови). Статистическую значимость различий оценивали по критерию χ^2 .

Результаты. Из 181 пациента с острыми кишечными инфекциями у 108 (59,7%) установлена этиология заболевания, из них у 54 (50%) человек установлена инфекция вирусной этиологии, в том числе в виде моноинфекции — у 45 человек, вызванная сочетанием двух вирусов — у 9 больных. У 41 (38%) пациента диагностированы острые кишечные инфекции бактериальной этиологии, в том числе сочетание двух возбудителей — в 4 случаях, трёх возбудителей — в 1 случае. У 13 пациентов были вирусно-бактериальные кишечные инфекции. В результате проведённого обследования на имеющемся перечне лабораторных исследований этиология кишечной инфекции не установлена у 73 (40,3%) пациентов. У больных с острой кишечной инфекцией бактериальной этиологии заболевание протекало тяжелее, с более высокой температурой тела и явлениями колита, у пациентов с кишечной инфекцией вирусной этиологии — с явлениями гастроэнтерита.

Вывод. Установлен высокий удельный вес кишечных инфекций вирусной этиологии (до 50%) с этиологическим доминированием норовирусов; среди возбудителей бактериальных острых кишечных инфекций преобладали кампилобактер и сальмонеллы.

Ключевые слова: кишечные инфекции, вирусы, бактерии, этиология, диагностика.

Для цитирования: Никонорова М.А., Карбышева Н.В., Котовщикова Е.Ф., Шевцова Е.А., Бесхлебова О.В. Структура кишечных инфекций в условиях инфекционного отделения. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):751–760. DOI: 10.17816/KMJ2022-751.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-751

The structure of intestinal infections in the infectious department

M.A. Nikonorova*, N.V. Karbysheva, E.F. Kotovshchikova, E.A. Shevtsova, O.V. Beskhlebova
Altai state medical University, Barnaul, Russia

*Для переписки: ma.nikulina@mail.ru

Поступила 15.06.2021; принята в печать 27.12.2021;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ma.nikulina@mail.ru

Submitted 15.06.2021; accepted 27.12.2021;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. Every year in Russia, the number of patients with acute intestinal infections of unknown etiology remains at a significant level.

Aim. To determine the current etiological structure and features of the clinical course of acute intestinal infections in the infectious diseases department of a city hospital.

Material and methods. For the period from 2017 to 2019, 181 patients with manifestations of acute intestinal infections, who were in the infectious departments of the “City Hospital No. 5, Barnaul”, were examined. The age of the patients ranged from 18 to 76 years (mean age 35.4 ± 14.8 years), including 55.6% females and 44.4% males. The study of biological material from patients (feces) was performed using polymerase chain reaction with hybridization-fluorescence detection, bacteriological examination and serological method (indirect hemagglutination reaction) for the presence of antibodies to pathogens of acute intestinal infections (in blood serum). The statistical significance of differences was assessed by the χ^2 test.

Results. Out of 181 patients with acute intestinal infections, 108 (59.7%) had the etiology of the disease, of which 54 (50%) patients had an infection of viral etiology, including in the form of monoinfection — in 45 cases, and caused by a combination of two viruses — in 9 cases. In 41 (38%) patients, acute intestinal infections of bacterial etiology were diagnosed, including a combination of two pathogens in 4 cases, and three pathogens in 1 case. 13 patients had viral-bacterial intestinal infections. As a result of the survey, on the existing list of laboratory tests, the etiology of intestinal infection was not established in 73 (40.3%) patients. In patients with acute intestinal infection of bacterial etiology, the disease proceeded more severely, with higher body temperature and colitis, in patients with intestinal infection of viral etiology — with gastroenteritis.

Conclusion. A high proportion of intestinal infections of viral etiology (up to 50%) with etiological dominance of noroviruses has been established. Among the causative agents of bacterial acute intestinal infections, *Campylobacter* and *Salmonella* prevailed.

Keywords: intestinal infections, viruses, bacteria, etiology, diagnostics.

For citation: Nikonorova MA, Karbysheva NV, Kotovshchikova EF, Shevtsova EA, Beskhlebova OV. The structure of intestinal infections in the infectious department. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):751–760. DOI: 10.17816/KMJ2022-751.

Актуальность

Острые кишечные инфекций (ОКИ) вносят существенный социально-экономический вклад в патологию человека в связи с их повсеместным распространением и высокой частотой обращения за медицинской помощью [1]. В течение 2000–2019 гг., согласно данным Всемирной организации здравоохранения, данная патология входит в число десяти ведущих причин смертности населения по всему миру. Ежегодно от ОКИ по всему миру погибают более 1 млн человек [2].

Использование современных методов в этиологической диагностике ОКИ, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, в последние 10 лет показывает изменение структуры данной группы заболеваний в виде увеличения удельного веса вирусных патогенов [1, 3, 4]. В Российской Федерации среди ОКИ вирусной этиологии доминирует ротавирусный гастроэнтерит, доля случаев заболевания которым, по различным данным, варьирует от 7 до 35%, а среди детского населения до 3 лет превышает 60% [3, 4]. Кроме ротавирусов, в этиологической структуре ОКИ увеличивается роль таких патогенов, как норовирусы, кампилобактер, *Clostridium difficile* и другие более редкие микроорганизмы [4–7]. Однако ежегодно коли-

чество пациентов в России с ОКИ неустановленной этиологии остаётся на значимом уровне, занимая 2–3-е рейтинговое место по величине экономического ущерба в 2009–2019 гг. [1, 8], что определило цель настоящего исследования.

Цель

Цель исследования — определить современную этиологическую структуру и особенности клинического течения ОКИ в условиях инфекционного отделения городской больницы.

Материал и методы исследования

За период с 2017 по 2019 г. обследован 181 пациент с проявлениями ОКИ, находящийся в инфекционных отделениях КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул». Возраст пациентов колебался от 18 до 76 лет (средний возраст $35,4 \pm 14,8$ года), в их числе были 55,6% женщин и 44,4% мужчин.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, наличие признаков ОКИ (лихорадочно-интоксикационный и диарейный синдромы), добровольно подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие у пациента хронических специфических заболева-

ний желудочно-кишечного тракта (например, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), других острых инфекционных заболеваний либо хронических инфекционных заболеваний, имеющих непрерывное прогрессирующее течение (инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека).

Исследование биологических материалов от больных проводили на базе серологической и бактериологической лаборатории КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» и ПЦР¹-лаборатории ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул.

Обследование пациентов включало клинические методы (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, эпидемиологического анамнеза, объективный осмотр) и стандартные лабораторные методы (общий и биохимический анализы крови, копрограмма и др.). Для подтверждения этиологии кишечной инфекции использовали бактериологическое исследование и серологический метод (реакцию непрямой гемагглютинации — РНГА). Дополнительно применяли метод ПЦР.

Биологический материал больных (кал) методом ПЦР исследовали с помощью тест-системы «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» (Россия). Данная тест-система позволяет выделить генетический материал (дезоксирибонуклеиновую/рибонуклеиновую кислоту) возбудителей: шигелл (*Shigella spp.*), сальмонелл (*Salmonella spp.*), энтероинвазивных кишечных палочек (*E. coli*), кампилобактерий термофильных (*Campylobacter spp.*), аденовирусов группы F (*Adenovirus F*), ротавирусов группы А (*Rotavirus A*), норовирусов 2-го генотипа (*Norovirus*, 2-й генотип) и астровирусов (*Astrovirus*).

Кал для молекулярно-биологического и бактериологического исследований был забран в первые часы после поступления пациентов в стационар до начала этиотропной и патогенетической терапии. Кровь на серологические исследования (РНГА) — забирали на 5–7-й день от начала заболевания.

Диагноз ОКИ, а также её форму, степень тяжести устанавливали на основе выраженности интоксикации и дегидратации, частоты рвоты и стула, патологических примесей в стуле и данных эпидемиологического анамнеза.

Лечение пациентов в условиях стационара проводили в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным ОКИ с учётом степени тяжести.

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол №11 от 21.11.2017.

Статистический анализ данных. Показатели эксцесса и асимметрии для оценки типа распределения признаков: при значении данных показателей от –2 до 2 распределение считали нормальным. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$ (M — выборочное среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего). Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Для сравнения частот качественных признаков в независимых выборках использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность при малых частотах признака. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы составлял $p < 0,05$.

Для обработки полученных данных использовали компьютерные программы Statistica 10.0 (русифицированная версия, Россия), Excel 2010 (Windows 10).

Результаты и обсуждение

Лабораторно при включении метода ПЦР этиология ОКИ установлена в 59,7% случаев (у 108 пациентов). Результаты бактериологического метода были положительны только у 11% пациентов, серологического — у 3% пациентов, они совпали с результатами метода ПЦР. У 73 (40,3%) пациентов в результате проведённого обследования этиология ОКИ не установлена.

Этиологически выделены три группы пациентов:

- первая группа — 54 (50%) пациента, у которых установлена ОКИ вирусной этиологии, в том числе в виде моноинфекции — у 45 (83,3%) человек, вызванная сочетанием двух вирусов — у 9 (16,7%) человек;

- вторая группа — 41 (38%) пациент с ОКИ бактериальной этиологии, в том числе вызванная сочетанием двух возбудителей — у 4 (2,2%) пациентов, тремя возбудителями — в 1 случае;

- третья группа — 13 (12%) пациентов с сочетанной вирусно-бактериальной этиологией ОКИ.

Среди ОКИ установленной этиологии доля инфекций, вызванных вирусами, составила до 50%, что согласуется с литературными данными [9–11].

Клинико-лабораторная характеристика ОКИ, вызванных вирусами. Этиологическая структура кишечных инфекций первой группы представлена в табл. 1. В структуре вирусных

¹ ПЦР — полимеразная цепная реакция.

патогенов преобладали норовирусы (51,9%), ротавирусы (20,4%) и их сочетание (11,1%).

Среди пациентов первой группы с ОКИ вирусной этиологии (средний возраст $35,4 \pm 17,0$ года) 44 (81,5%) пациента были направлены в стационар терапевтом из поликлиники по месту жительства с диагнозом ОКИ, 2 человека — с подозрением на пищевую токсикоинфекцию, 6 больных — с обострением хронического гастрита, 2 пациента — с обострением хронического холецистита. Самостоятельно в приёмный покой обратились 46,3% пациентов с жалобами на повышение температуры тела и многократный жидкий стул. В стационар больные поступали в первые 2 дня болезни (в среднем на $1,8 \pm 0,2$ -й день).

Из анамнеза жизни у 18 (33,3%) пациентов были сопутствующие хронические соматические заболевания, в том числе у 25,9% — хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка).

Из эпидемиологического анамнеза установлено, что накануне заболевания 11 (20,4%) пациентов имели контакт с инфекционным больным, 10 (18,5%) посещали пункты общественного питания, 6 (11,1%) не исключали употребление в пищу продуктов с нарушением сроков хранения (молоко и молочные продукты), 5 (9,3%) человек ели картофельное пюре с добавлением молока, 5 (9,3%) человек пьют регулярно водопроводную воду, 2 (3,7%) пациента накануне болезни употребляли полуфабрикаты, приобретённые в магазине.

Острое начало заболевания с повышения температуры тела и рвоты с частотой от 1 до 10 раз в сутки указали 33 (61,1%) пациента, 15 (27,8%) пациентов отмечали только лихорадку без сопутствующей рвоты, 6 (11,1%) человек — только рвоту на фоне нормальной температуры тела. В течение всего периода болезни у 33,3% пациентов температура тела достигала субфебрильных цифр, у 51,9% — фебрильных, у 2 (3,7%) пациентов температура тела составляла от $39,0$ до $39,7$ °C.

Все больные указывали на жидкий стул в среднем $7,2 \pm 0,5$ раза. При этом 11,1% пациентов этой группы отмечали примесь слизи в стуле, 3,7% пациентов указывали на зелёный оттенок стула. Боль в животе отмечали 45 (83,3%) больных, из них боль в эпигастральной области — 42,2% пациентов, в мезогастральной — 11,1%, по ходу тонкой кишки — 22,2% в гипогастриальной области — 4,4% пациентов.

Больные также предъявляли жалобы на общую слабость (98,1%), снижение либо от-

Таблица 1. Структура острых кишечных инфекций вирусной этиологии (первая группа, n=54)

Этиология	n	%
<i>Norovirus</i>	28	51,9
<i>Rotavirus</i>	11	20,4
<i>Parvovirus</i>	1	1,8
<i>Astrovirus</i>	3	5,6
<i>Adenovirus</i>	2	3,7
<i>Norovirus + Rotavirus</i>	6	11,1
<i>Adenovirus + Norovirus</i>	2	3,7
<i>Astrovirus + Norovirus</i>	1	1,8

сутствие аппетита (87,0%), боль в мышцах и крупных суставах (74,1%), головную боль разлитого характера (50,0%). Из общего числа 3 (5,6%) пациента жаловались на боль и першение в горле, 1 пациент — на сухой кашель максимально до 4 дней.

При осмотре у 2 (3,7%) больных выявлены пятнисто-папулёзные высыпания на коже туловища и конечностях длительностью до 3 дней. У всех пациентов язык был обложен белым налётом. У 17,8% пациентов встречалась болезненность в эпигастральной и мезогастральной областях, в 1 случае — в правой подвздошной области. У 8 (14,8%) больных отмечено снижение артериального давления (АД) до 100/60–90/60 мм рт.ст., у 81,5% пациентов на высоте лихорадки была тахикардия.

При лабораторном обследовании: в показателях общего анализа крови на момент поступления у 16,7% отмечен лейкоцитоз, у 9,3% — лейкопения, в 40,7% случаев — нейтрофилёз, у 13,0% пациентов с повышением гематокрита и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов до $106\text{--}173 \times 10^9/\text{л}$ установлена у 27,8% пациентов. В показателях общего анализа мочи у 40,7% — лейкоцитурия и протеинурия.

В копрограмме в 19 (35,2%) случаях реакция была щелочной, у 21 (38,9%) пациента — кислой, у 26 (48,2%) — в большом количестве волокна перевариваемой клетчатки, у 8 (14,8%) пациентов — зерна крахмала в большом количестве. Следует отметить, что у 9 (16,7%) заболевших, несмотря на вирусную этиологию кишечной инфекции, каловые массы содержали примесь слизи и/или крови, количество лейкоцитов в поле зрения было от 10–15 до 100 и более — как проявление вовлечения в процесс толстой кишки, что не характерно для вирусных диарей. Присоединение колита у этих больных может быть объяснимо сочетанной

бактериальной инфекцией, которая не была расшифрована общепринятыми методами диагностики и описано в работах других авторов [12].

Согласно клинико-лабораторным данным в первой группе пациентов с ОКИ вирусной этиологии преобладали варианты в виде гастроэнтерита — у 30 (55,6%), энтерита — у 15 (27,8%), гастроэнтероколита — у 8 (14,8%), энтероколита — у 1 (1,8%) больного. На основании оценки общего состояния заболевших, уровня лихорадочной реакции, выраженности симптомов интоксикации, характера и частоты диареи у 59,3% установлено среднетяжелое течение заболевания, в 4 (7,4%) случаях — тяжелое.

Пациенты данной группы получали патогенетическую терапию с использованием адсорбентов (смектит диоктаэдрический), препараты, компенсирующие недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатин), регидратационную терапию перорально при легкой форме, парентерально при среднетяжелой и тяжелой формах (растворы кристаллоидов). При поступлении 20 (37,0%) пациентам данной группы был назначен антибактериальный препарат (ципрофлоксацин) на основании обнаружения в кале патологических примесей (слизи, крови) и/или большого количества лейкоцитов по результатам копрограммы. Средний койко-день составил $5,3 \pm 0,3$ дня.

Клинико-лабораторная характеристика ОКИ, вызванных бактериальной флорой. Этиологическая структура кишечных инфекций данной группы больных представлена в табл. 2. В структуре ОКИ бактериальной этиологии преобладали такие патогены, как *Campylobacter spp.*, этиология которого установлена в условиях данного стационара впервые (у 46,4% пациентов), и сальмонеллы, генетический материал которых получен у 34,2% поступивших в отделение. Шигеллез подтвержден в единичных случаях (только у 3 пациентов), который, как и сальмонеллез, ранее имел доминирующее значение [13].

Преимущественно пациенты данной группы были доставлены в стационар скорой медицинской помощью (61,0%), остальные обратились в приёмный покой самостоятельно (14,6%), часть из них (24,4%) были доставлены по направлению терапевта поликлиники. Среди пациентов второй группы были 56,1% мужчин и 43,9% женщин в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем $34,3 \pm 11,9$ года). Все пациенты — жители города. Пациенты поступали в среднем на $1,5 \pm 0,1$ -й день болезни.

Таблица 2. Структура острых кишечных инфекций бактериальной этиологии (вторая группа, n=41)

Этиология	n	%
<i>Campylobacter spp.</i>	19	46,4
<i>Salmonella spp.</i>	14	34,2
<i>Shigella spp.</i>	3	7,4
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Salmonella spp.</i>	1	2,4
<i>Salmonella spp.</i> + <i>Shigella spp.</i>	1	2,4
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Proteus vulgaris</i>	1	2,4
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,4
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Salmonella spp.</i> + <i>Proteus vulgaris</i>	1	2,4

Пациенты данной группы отмечали острое начало заболевания с повышения температуры тела до 38 °C у 5 (12,2%), 39 °C — у 20 (48,8%) больных, 39–39,9 °C — у 16 (39,0%) пациентов. Кроме повышения температуры тела, все заболевшие предъявляли жалобы на жидкий стул (кашицеобразный либо водянистый) от 1 до 15 раз, из них 29,3% отмечали примесь слизи в стуле, 29,3% указывали на зелёный оттенок стула. Также были жалобы на общую слабость (100,0%), снижение либо отсутствие аппетита (95,1%), тошноту с последующей рвотой с частотой от 1 до 15 раз в сутки (24 человека, 58,5%), боль в мышцах и суставах (68,3%), головную боль разлитого характера (43,9%). Боль в животе отмечали 92,7% больных, из них на боль эпигастриальной области жаловались 26,8% пациентов, в мезогастральной — 19,5%, по ходу тонкой кишки — 12,2%, в гипогастриальной области — 2,4% человек, боль в эпигастриальной и мезогастральной областях отмечена 31,8% случаев.

Из анамнеза у 9 (22,0%) человек ОКИ развилась на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки), у 5 (12,2%) пациентов — на фоне хронических соматических заболеваний вне обострения (хронический бронхит, гипертоническая болезнь, хронический вирусный гепатит С).

Из эпидемиологического анамнеза 11 (26,8%) человек указывали на употребление готовой магазинной продукции (роллы, торты, курица гриль, фаст-фуд), 9 (22,0%) человек накануне употребляли сырые яйца, 7 (17,1%) — мясные и рыбные продукты домашнего приготовления, 6 (14,6%) — некипячёную воду, 3 (7,3%) —

молочную продукцию. На контакт с больным ОКИ указал 1 пациент, у остальных эпидемиологический анамнез не установлен.

В приёмном покое после осмотра врачом-инфекционистом установлен синдромальный диагноз гастроэнтерит у 20 (48,8%) пациентов, энтероколит — у 10 (24,4%), гастроэнтероколит — у 2 (4,9%). В 9 (22,0%) случаях в приёмном покое по клиническим и эпидемиологическим данным поставлен сальмонеллёз.

При осмотре у всех пациентов язык был обложен белым налётом, у 6 (14,6%) больных отмечено снижение АД (100/60–90/60 мм рт.ст.), у 85,4% пациентов на высоте лихорадки была тахикардия.

В общем анализе крови на момент поступления у 31,7% больных выявлено повышение количества лейкоцитов (от 10,2 до $21,5 \times 10^9/\text{л}$), у 41,5% — нейтрофилов, увеличение гематокрита было у 24,4%, СОЭ — у 31,7%, снижение количества тромбоцитов (до $90\text{--}174 \times 10^9/\text{л}$) — у 31,7% пациентов. В общем анализе мочи у 51,7% пациентов зарегистрированы лейкоцитурия и протеинурия.

В копрограмме пациентов второй группы с ОКИ бактериальной этиологии у 21 (51,2%) человека реакция была щелочной, у 10 (24,4%) — кислой. У 18 (43,9%) пациентов в кале в большом количестве обнаружены волокна перевариваемой клетчатки, у 29 (70,7%) — примесь слизи и/или крови и лейкоциты (от 35–40 до 100 и более в поле зрения).

Согласно клинико-лабораторным данным, во второй группе пациентов с ОКИ бактериальной этиологии преобладали варианты течения болезни в виде энтероколита ($n=17$, 41,5%) и гастроэнтероколита ($n=16$, 39,0%), реже гастроэнтерита ($n=6$, 14,6%) и энтерита ($n=2$, 4,9%). Среднетяжёлое течение заболевания установлено у 82,9% пациентов, только в 2 (4,9%) случаях течение заболевания оценено как тяжёлое.

Пациенты второй группы получали патогенетическую терапию с использованием адсорбентов (смектит диоктаэдрический), препаратов, компенсирующих недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатин), регидратационную терапию перорально при лёгком течении заболевания и парентерально при среднетяжёлой и тяжёлой формах (кристаллоиды). Антибактериальную терапию (ципрофлоксацин) получали 25 (61,0%) пациентов, в остальных случаях — препарат на основе лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* (по 500 мг 2 раза в день). В периоде реконвалесценции все основ-

Таблица 3. Структура острых кишечных инфекций смешанной (бактериальной и вирусной) этиологии (третья группа, $n=13$)

Этиология	n
<i>Norovirus</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Norovirus</i> + <i>Campylobacter</i> spp. + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Norovirus</i> + <i>Campylobacter</i> spp.	2
<i>Rotavirus</i> + <i>Campylobacter</i> spp.	3
<i>Rotavirus</i> + <i>Campylobacter</i> spp. + <i>Klebsiella</i> spp.	1
<i>Rotavirus</i> + <i>Klebsiella</i> spp.	1
<i>Adenovirus</i> + <i>Campylobacter</i> spp.	2
<i>Adenovirus</i> + <i>Norovirus</i> + <i>Shigella</i> spp.	1

ные клинические симптомы регрессировали. Средний койко-день составил $6,6 \pm 0,4$ дня.

Клинико-лабораторная характеристика ОКИ, вызванных микст-инфекцией. Этиологическая структура кишечных инфекций третьей группы представлена в табл. 3. При исследовании получены результаты, в которых в качестве патогенов выступали комбинации возбудителей вирусно-бактериальной этиологии. Наиболее часто в виде второго патогена выступал *Campylobacter* spp. (у 8 пациентов).

Пациенты третьей группы были в возрасте от 18 до 69 лет (в среднем $33,6 \pm 18,6$ года), 84,6% — мужчины. В стационар больные поступили в первые 2 дня болезни (в среднем на $1,3 \pm 0,2$ -й день). В данной группе пациентов 8 (61,5%) были направлены в стационар с диагнозом острый гастроэнтерит, 2 (15,4%) — с диагнозом пищевая токсикоинфекция, 3 (23,1%) пациента — с подозрением на обострение хронического гастрита. В приёмном покое всем пациентам был установлен диагноз ОКИ.

Из анамнеза жизни 5 (38,5%) пациентов указали на имеющиеся хронические соматические заболевания, в том числе 3 (23,1%) — на хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.

Среди пациентов данной группы преобладали городские жители (92,3%).

При сборе эпидемиологического анамнеза: 5 (38,5%) человек накануне заболевания употребляли фаст-фуд или магазинные полуфабрикаты, 4 (30,7%) пили некипячёную воду, 2 (15,4%) пациента пили сырые яйца, 2 (15,4%) — молоко и молочные продукты.

Все пациенты данной группы заболели остро с повышения температуры тела: у 61,5% до $39,0^\circ\text{C}$, у 38,5% до $39,0\text{--}39,5^\circ\text{C}$.

Помимо лихорадки, пациенты жаловались на общую слабость (100,0%), миалгии и артрал-

гии в крупных суставах (84,6%), головную боль диффузного характера (30,8%), рвоту (76,9%), боль в животе и жидкий стул от 5 до 15 раз в сутки (100%), слизь в стуле отметили 15,4% заболевших.

При объективном осмотре у всех пациентов язык был обложен белым налётом. При пальпации больные отмечали болезненность в эпигастриальной (23,1%), мезогастральной (15,4%) областях и по ходу тонкой кишки (61,5%). У 2 (15,4%) пациентов зарегистрировано снижение АД (100/60–90/60 мм рт.ст.), на высоте лихорадки у 76,9% — тахикардия.

В гемограмме лейкоцитоз выявлен у 1 пациента, нейтрофилёз — у 23,1% больных, повышение СОЭ и снижение количества тромбоцитов — у равного количества пациентов (38,5%). В общем анализе мочи у 46,2% пациентов зарегистрированы протеинурия и увеличение количества лейкоцитов.

В копрограмме у 3 (23,1%) пациентов данной группы реакция была щелочной, у 7 (58,8%) в кале обнаружены в большом количестве волокна перевариваемой клетчатки, у 3 (23,1%) пациентов в кале — зерна крахмала, у такого же количества пациентов — повышение количества лейкоцитов и эритроцитов более 100 в поле зрения.

В данной группе пациентов гастроэнтеритический вариант установлен у 30 (53,8%) больных, энтеритический — у 3 (23,1%) человек, гастроэнтероколитический — у 3 (23,1%) больных. Заболевание у 61,5% протекало в средне-тяжёлой форме, у остальных — в тяжёлой.

Пациенты третьей группы также получали патогенетическую терапию с использованием адсорбентов (смектит диоктаэдрический), препаратов, компенсирующих недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатин). Все больные получали внутривенно дезинтоксикационную терапию. Антибиотикотерапия (ципрофлоксацин) была назначена 3 (14,3%) пациентам. Средний койко-день составил $5,5 \pm 0,7$ дня.

Сравнительный анализ клинико-лабораторного течения ОКИ установленной этиологии представлен в табл. 4.

Среди пациентов с ОКИ установленной этиологии большинство отмечали острое начало с лихорадкой, миалгиями, артралгиями и головной болью. Только у пациентов первой группы с ОКИ вирусной этиологии были выявлены катаральные явления (у 5,6%) и наличие пятнисто-папулёзных высыпаний (у 3,7%).

При анализе ОКИ вирусной и бактериальной этиологии (см. табл. 4) получены следующие

различия. У пациентов с бактериальными ОКИ заболевание реже протекало в виде гастроэнтерита, такой вариант был более типичен для вирусных ОКИ ($p=0,006$). При бактериальных ОКИ заболевание протекало с более высокой лихорадкой ($p=0,004$), больные реже отмечали рвоту ($p=0,014$), но чаще высокую кратность диареи ($p=0,003$), особенно с патологическими примесями в кале ($p<0,001$), чем при вирусных ОКИ. Также у пациентов с бактериальными ОКИ чаще в общем анализе крови отмечали увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов ($p=0,023$) и общего количества лейкоцитов ($p=0,048$), увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах ($p=0,046$) и СОЭ ($p<0,001$); большее количество эритроцитов ($p<0,001$) и крови в кале ($p<0,001$) и прочих включений в копрограмме ($p=0,008$), которые были сопряжены с более тяжёлым течением болезни ($p<0,001$).

Степень тяжести у пациентов с бактериальными ОКИ была достоверно выше (чаще средняя), чем у пациентов с вирусными инфекциями ($p<0,001$), они дольше находились на стационарном лечении ($p=0,003$).

Полученные данные использованы для создания алгоритма по определению возможного типа инфекции, составлена математическая модель прогнозирования этиологии у пациентов с данными инфекциями [14].

Заключение

У взрослых пациентов инфекционных отделений городской больницы в диагностике ОКИ, помимо бактериологического и серологического методов, использовали метод ПЦР, благодаря чему диагноз ОКИ удалось подтвердить у 59,7% больных. Результаты бактериологического метода позволили подтвердить диагноз только у 11% пациентов, серологического метода — у 3% пациентов, они совпали с результатами ПЦР, подтвердив диагноз у пациентов с сальмонеллёзом.

Среди ОКИ установленной этиологии вирусные ОКИ составили до 50%.

В структуре ОКИ бактериальной этиологии отмечено преобладание таких патогенов, как *Campylobacter spp.* (до 46,4%) и *Salmonella spp.* (34,2%). Кампилобактериоз подтверждён методом ПЦР, при бактериологическом исследовании кала обнаружить данный возбудитель ни в одном случае заболевания не удалось, что показывает необходимость включения в комплексное обследование пациентов с ОКИ метода ПЦР.

Полученные результаты показали преимущества использования молекулярно-генетиче-

Таблица 4. Сравнительный анализ частоты основных клинико-лабораторных проявлений острых кишечных инфекций установленной этиологии (р по критерию χ^2)

Признак	Первая группа (n=54), %	Вторая группа (n=41), %	Третья группа (n=13), %	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	1	2	3			
Повышение температуры тела	88,9	100,0	97,0	0,210	0,548	0,995
Слабость	98,4	100,0	100	0,990	0,999	0,621
Головная боль	50,0	43,9	30,8	0,974	0,971	0,824
Сыпь	3,7	—	—	0,936	0,999	0,976
Катаральные явления	5,6	—	—	0,715	0,999	0,999
Рвота	61,1	58,5	76,9	0,999	0,857	0,910
Боль в эпигастральной области	42,2	26,8	23,1	0,451	0,998	0,818
Болезненность по ходу тонкой кишки	22,2	12,2	61,5	0,689	0,009	0,091
В общем анализе крови:						
лейкоцитоз	16,7	31,7	12,5	0,367	0,797	0,999
лейкопения	9,3	—	—	0,325	0,999	0,977
нейтрофилёз	40,7	41,5	23,1	0,999	0,857	0,863
повышение гематокрита	13,0	24,4	—	0,568	0,477	0,883
повышение скорости оседания эритроцитов	13,0	31,7	—	0,143	0,265	0,883
тромбоцитопения	27,8	31,7	38,5	0,997	0,999	0,986
В копрограмме:						
щелочная среда	35,2	51,2	23,1	0,440	0,513	0,974
кислая среда	38,9	24,4	—	0,494	0,477	0,119
наличие переваренной клетчатки	48,2	43,9	58,8	0,995	0,946	0,990
наличие крахмала	14,8	0	23,1	0,081	0,063	0,997
наличие слизи	16,7	79,7	—	0,001	0,001	0,748
наличие лейкоцитов	16,7	70,7	23,1	0,001	0,047	0,999
Форма:						
среднетяжёлая	59,3	82,9	61,5	0,072	0,647	0,995
тяжёлая	7,4	4,9	—	0,999	0,996	0,997
Клинический вариант:						
гастроэнтероколит	14,8	39,0	23,1	0,042	0,919	0,997
гастроэнтерит	55,6	14,6	53,8	0,001	0,072	0,993
энтерит	27,8	4,9	23,1	0,027	0,530	0,999
энтероколит	1,8	4,5	—	0,998	0,991	0,695

ского метода, который позволил определить этиологическую структуру и особенности клинического течения ОКИ в условиях инфекционного отделения городской больницы. Задача состоит в том, чтобы сделать эти высокочувствительные и специфические молекулярные методы доступными [15].

Выводы

1. Использование метода полимеразной цепной реакции при обследовании 181 пациента с острыми кишечными инфекциями позволило определить этиологию заболевания лишь у 60% пациентов, из них у 50% установлены кишечные инфекции вирусной этиологии,

у 38% — бактериальные кишечные инфекции, у 7,2% — смешанной (вирусно-бактериальной) этиологии.

2. Среди кишечных инфекций бактериальной этиологии доминирует кампилобактер, из возбудителей вирусной этиологии преобладают норовирусы.

3. У больных с острой кишечной инфекцией бактериальной этиологии заболевание протекает тяжелее, с более высокой температурой тела и явлениями колита, у пациентов с кишечной инфекцией вирусной этиологии — с явлениями гастроэнтерита.

Участие авторов. М.А.Н. — консультация по диагностике заболевания, обзор литературы; Н.В.К. — консультация по вопросам диагностики; Е.Ф.К. — обзор литературы, подготовка рукописи; Е.А.Я. — анализ историй болезни, обзор литературы, статистический анализ полученных результатов, подготовка рукописи, обзор литературы; О.В.Б. — статистический анализ полученных результатов, обзор литературы, подготовка рукописи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. 299 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleeniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu. Gosudarstvennyy doklad. (On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019. State report.) М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2020. 299 p. (In Russ.)]
2. 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень ВОЗ; 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 19.07.2020). [10 vedushchikh prichin smerti v mire. Informatsionnyy byulleten; 2020. (Top 10 causes of death in the world. WHO fact sheet, 2020.) <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (access date: 19.07.2020. (In Russ.)]
3. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: возможности диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2017;(9):86–92. [Usenko DV, Gorelova EA. Acute intestinal infections of viral etiology in children: possibilities of diagnosis and therapy. *Meditinskiy sovet.* 2017;(9):86–92. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-86-92.

4. Боброва Н.К., Воробьева О.А. Современные клинико-эпидемиологические особенности течения ротавирусной инфекции у взрослых. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020;(1):7–11. [Bobrova NK, Vorob'yeva OA. Modern clinical and epidemiological features of the course of rotavirus infection in adults. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2020;(1):7–11. (In Russ.)]

5. Молочный В.П., Копачевская К.А., Заварцева Л.И., Щеголева И.Е., Коровая Н.В. О рациональности существующей практики эмпирической антибактериальной терапии детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2017;(1):47–51. [Molochnyy VP, Kopachevskaya KA, Zavartseva LI, Shchegoleva IE, Korovayeva NV. On the rationality of the existing practice of empirical antibiotic therapy in young children with acute intestinal infections. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2017;(1):47–51. (In Russ.)]

6. Сергеев В.И., Кузовникова Е.Ж., Трясолобова М.А. Внутригодовая динамика эпидемического процесса острых кишечных инфекций и причины, обуславливающие её характер. *Медицинский алфавит.* 2017;2(18):32–33. [Sergevni VI, Kuzovnikova EZh, Tryasolobova MA. Intra-annual dynamics of the epidemic process of acute intestinal infections and the reasons for its nature. *Meditinskiy alfavit.* 2017;2(18):32–33. (In Russ.)]

7. Грижевская А.Н., Островская О.С., Ляховская Н.В., Хныков А.М. Структура госпитализированных острых кишечных инфекций в 2015–2016 гг. В сб.: *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 72-й научной сессии сотрудников университета.* Витебский государственный медицинский университет; 2017. с. 76–78. [Grizhevskaya AN, Ostrovskaya OS, Lyahovskaya NV, Khnykov AM. Structure of hospitalized acute intestinal infections in 2015–2016 In: *Dostizheniya fundamental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii. Materialy 72-y nauchnoy sessii sotrudnikov universiteta.* (Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy. Materials of the 72nd scientific session of university staff.) Vitebskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2017. p. 76–78. (In Russ.)]

8. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Эпидемиологическая характеристика наиболее актуальных болезней органов пищеварения инфекционной природы в регионах России. *Профилактическая медицина.* 2020;(3):76–80. [Antipov MO, Mindlina AY. Epidemiological characteristics of the most urgent diseases of the digestive system of an infectious nature in the regions of Russia. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020;(3):76–80. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed20202303176.

9. Любезнова О.Н., Утенкова Е.О. Ротавирусная и норовирусная инфекции у взрослых. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;(1):32–35. [Lyubeznova ON, Utenkova EO. Rotavirus and norovirus infections in adults. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2017;(1):32–35. (In Russ.)]

10. Яковлев А.А., Иванова Э.Н., Котлярова С.И., Карнаухов Е.В., Горбова И.В. Моно- и коинфицированные с вирусами формы сальмонеллёза у взрослых. *Журнал инфектологии.* 2013;(3):13–18. [Yakovlev AA, Ivanova EN, Kotlyarova SI, Karnaukhov EV, Gorbova IV. Mono- and co-infected with viruses forms of salmonellosis in adults. *Zhurnal infektologii.* 2013;(3):13–18. (In Russ.)]

11. Никонова М.А., Салдан И.П., Карбышева Н.Б., Пак С.Г., Белая О.Ф., Бобровский Е.А., Якименко Е.А., Немилостива Е.А. Острые кишечные инфекции в амбулаторной практике. *Эпидемиология и инфекцион-*

ные болезни. 2018;(2):85–88. [Nikonorova MA, Saldan IP, Karbysheva NV, Pak SG, Belaya OF, Bobrovskiy EA, Yakimenko EA, Nemilostiva EA. Acute intestinal infections in outpatient practice. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni*. 2018;(2):85–88. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-2-85-88.

12. Капустин Д.В., Соколов С.Н., Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Тикунова Н.В. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у взрослых жителей Новосибирска. *Медицина и образование Сибири. Специальный выпуск*. 2016. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=2048 (дата обращения: 26.01.2020). [Kapustin DV, Sokolov SN, Khokhlova NI, Krasnova EI, Tikunova NV. Viral diarrhea in the structure of acute intestinal infections in adult residents of Novosibirsk. *Meditsina i obrazovaniye Sibiri. Spetsial'nyy vypusk*. 2016. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=2048. (access date: 26.01.2020). (In Russ.)]

13. Привалова М.А., Силаева В.В., Пузырева Л.В., Бардина Н.В. Острые кишечные инфекции в Омской

области в 2013–2015 годах. *Сибирский медицинский вестник*. 2017;(2):24–30. [Privalova MA, Silayeva VV, Puzyryova LV, Bardina NV. Acute intestinal infections in the Omsk region in 2013–2015. *Sibirskiy meditsinskiy vestnik*. 2017;(2):24–30. (In Russ.)]

14. Никонорова М.А., Карбышева Н.В., Бесхлебова О.В., Шевцова Е.А., Сузопов Е.В. *Верификация этиологии кишечных инфекций (вирусные/бактериальные)*. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021616311, 20.04.2021. Заявка №2021615206 от 12.04.2021. [Nikonorova MA, Karbysheva NV, Beskhlebova OV, Shevtsova EA, Suzopov EV. *Verification of the etiology of intestinal infections (viral/bacterial)*. Certificate of registration of the computer program 2021616311, 20.04.2021. Application No. 2021615206 dated 12.04.2021. (In Russ.)]

15. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1874–1886. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.072.

Сведения об авторах

Никонорова Марина Анатольевна, докт. мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия; ma.nikulina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>

Карбышева Нина Валентиновна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. инфекционных болезней с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия; nvk80@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>

Котовщикова Елена Фёдоровна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. пропедевтики внутренних болезней имени проф. З.С. Баркагана, ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия; kotov-l@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Шевцова Екатерина Андреевна, аспирант, каф. инфекционных болезней с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия; katyapes@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8342-3110>

Бесхлебова Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доц., каф. инфекционных болезней с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия; olg.deriglazova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4561-1019>

Author details

Marina A. Nikonorova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Infectious Diseases, Altai State Medical University (AGMU), Barnaul, Russia; ma.nikulina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>

Nina V. Karbysheva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Infectious Diseases, Altai State Medical University (AGMU), Barnaul, Russia; nvk80@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>

Elena F. Kotovshchikova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Propaedeutics of Internal Diseases named after Professor Z.S. Barkagan, Altai State Medical University (AGMU), Barnaul, Russia; kotov-l@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Ekaterina A. Shevtsova, M.D., PhD Stud., Depart. of Infectious Diseases, Altai State Medical University (AGMU), Barnaul, Russia; katyapes@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8342-3110>

Olga V. Beskhlebova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Infectious Diseases, Altai State Medical University (AGMU), Barnaul, Russia; olg.deriglazova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4561-1019>

Синдром гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий в Республике Башкортостан

А.Т. Сугурова*, И.Р. Миннихметов, А.А. Тюрина,
Р.И. Хусаинова, А.Г. Ящук

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

Актуальность. Синдром гиперстимуляции яичников — осложнение, приводящее к смертельным исходам, этиология которого неизвестна. В связи с ростом частоты данного осложнения необходимо идентифицировать прогностически значимые маркёры, позволяющие выявить риск его развития.

Цель. Провести анализ частоты синдрома гиперстимуляции яичников и поиск ассоциации генов дифференциального фактора роста 9, рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина, рецептора фолликулостимулирующего гормона с различным ответом на стимуляцию овуляции.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование частоты и клинических параметров раннего синдрома гиперстимуляции яичников у 147 пациенток, средний возраст составил 36,5 [33–38] года, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения в период 2006–2021 гг. в отделении вспомогательных репродуктивных технологий Республиканского медико-генетического центра г. Уфы. Изучение полиморфных локусов генов дифференциального фактора роста 9, рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина, рецептора фолликулостимулирующего гормона проводили с использованием технологии TaqMan и полимеразной цепной реакции в реальном времени. Дезоксирибонуклеиновая кислота выделялась из образцов периферической крови. Статистический анализ выполнен с применением критериев Краскела–Уоллиса, медианного теста, критерия χ^2 Пирсона, использовали пакет программ Statistica 12.

Результаты. Проведено 7577 процедур вспомогательных репродуктивных технологий. Зарегистрировано 147 (2,3%) случаев синдрома гиперстимуляции яичников, 53 (0,8%) случая средней и тяжёлой степени, 84 (1,3%) случая лёгкой степени. Генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена дифференциального фактора роста 9 ассоциировался с бедным ответом яичников — 15 (0,75); ($\chi^2=4,00$; $p=0,02$; отношение шансов 3,4; 95% доверительный интервал 1,13–10,27). Распределение частот аллелей и генотипов остальных изученных генов статистически значимо не различалось во всех исследованных группах.

Вывод. Частота синдрома гиперстимуляции яичников в Республике Башкортостан составила 2,3%; генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена дифференциального фактора роста 9, а также уровень антимюллера гормона могут служить маркёрами бедного ответа и гиперстимуляции яичников на стимуляцию овуляции.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Сугурова А.Т., Миннихметов И.Р., Тюрина А.А., Хусаинова Р.И., Ящук А.Г. Синдром гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий в Республике Башкортостан. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):761–772. DOI: 10.17816/KMJ2022-761.

*Для переписки: alf84@bk.ru

Поступила 12.04.2022; принята в печать 29.06.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: alf84@bk.ru

Submitted 12.04.2022; accepted 29.06.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-761

Ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs in the Republic of Bashkortostan

A.T. Sugurova*, I.R. Minniakhmetov, A.A. Tyurina, R.I. Khusainova, A.G. Yashchuk
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. Ovarian hyperstimulation syndrome is a fatal complication of unknown etiology. In connection with the increase in the frequency of this complication, it is necessary to identify prognostically significant markers to discover the risk of its development.

Aim. To analyze the frequency of ovarian hyperstimulation syndrome and search for the association of genes for differential growth factor 9, luteinizing hormone/horiogonadotropin receptor, and follicle-stimulating hormone receptor with different responses to ovulation stimulation.

Material and methods. A retrospective single-center cohort study of the frequency and clinical parameters of early ovarian hyperstimulation syndrome was carried out in 147 patients, the average age was 36.5 [33–38] years, who underwent an in vitro fertilization program in the period 2006–2021 in the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Republican Medical Genetic Center in Ufa. The study of polymorphic loci of the genes for differential growth factor 9, luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor, and follicle-stimulating hormone receptor was performed using TaqMan technology and real-time polymerase chain reaction. Deoxyribonucleic acid was isolated from peripheral blood samples. Statistical analysis was performed using the Kruskal–Wallis criteria, median test, Pearson's χ^2 test, using the Statistica 12 software package.

Results. 7577 procedures of assisted reproductive technologies were performed. 147 (2.3%) cases of ovarian hyperstimulation syndrome were registered, 53 (0.8%) cases of moderate and severe degree, 84 (1.3%) cases of mild degree. The *CT genotype of the rs254286 polymorphic locus of the differential growth factor 9 gene was associated with a poor ovarian response 15 (0.75); ($\chi^2=4.00$; $p=0.02$; odds ratio 3.4; 95% confidence interval 1.13–10.27). The distribution of allele and genotype frequencies of the other studied genes did not differ statistically significantly in all the studied groups.

Conclusion. The frequency of ovarian hyperstimulation syndrome in the Republic of Bashkortostan was 2.3%; the *CT genotype of the rs254286 polymorphic locus of the differential growth factor 9 gene, as well as the level of anti-Müllerian hormone, can serve as markers of a poor response and ovarian hyperstimulation to ovulation stimulation.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproductive technologies, *in vitro* fertilization.

For citation: Sugurova AT, Minniakhmetov IR, Tyurina AA, Khusainova RI, Yashchuk AG. Ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs in the Republic of Bashkortostan. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):761–772. DOI: 10.17816/KMJ2022-761.

Список сокращений

АМГ — антимюллеров гормон; ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Актуальность

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — осложнение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое не только сопровождается нарушением общего состояния женщины, но и может привести к смертельному исходу [1]. СГЯ — потенциально опасное для жизни женщины состояние. Кроме того, СГЯ снижает вероятность наступления беременности и может стать причиной увеличения яичников в размерах, асцита, плеврального выпота, олигурии, гемоконцентрации и тромбоэмболических осложнений при протекании в тяжёлой форме [2].

По данным Российской ассоциации репродукции человека за 2019 г. данное осложнение

встретилось в 0,2% циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3]. Различают СГЯ лёгкой, средней, тяжёлой и критической степени. СГЯ лёгкой степени протекает, как правило, без нарушения общего состояния женщины. Умеренные клинические проявления СГЯ включают вздутие живота, тошноту и рвоту, плохой аппетит. В общей сложности 1,9% пациенток госпитализируют из-за тяжёлых проявлений, таких как гепаторенальная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, кровотечение в результате разрыва яичников и тромбоэмболические осложнения [4]. Тяжёлые и критические случаи СГЯ могут закончиться летальным исходом [5].

Опубликованы данные о том, что среди женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в программах ВРТ 75% пациенток имели нормальный ответ яичников на контролируемую овариальную стимуляцию, а у 24% развился СГЯ [6]. Получение 15 ооцитов и более в программах ЭКО значительно повышает риск СГЯ без увеличения частоты живорождения [7]. В связи с этим следует применять менее агрессивные протоколы стимуляции, особенно у пациенток с ожидаемым нестандартным ответом на гормональную стимуляцию, тем более с СПКЯ [8].

СГЯ лёгкой степени можно лечить в амбулаторных условиях, при диагностике тяжёлых/критических случаев необходима госпитализация в стационар.

Существуют данные о профилактике СГЯ с использованием кломифена при контролируемой стимуляции яичников в циклах ВРТ, антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) после трансвагинальной пункции яичников, а также применением плазмозаместителей при введении триггера овуляции или во время трансвагинальной пункции яичников [9]. Агонисты дофамина, вероятно, снижают частоту средней или тяжёлой степени СГЯ, однако нет уверенности в их влиянии на нежелательные явления и исходы беременности (живорождение, клиническая беременность, выкидыш) [10].

В последнее десятилетие замена триггера хорионического гонадотропина человека на агонист ГнРГ снизила частоту СГЯ, но не устранила его полностью [11]. Применение протокола с антагонистом ГнРГ и агонистом ГнРГ в качестве триггера служит хорошей альтернативой, когда существует высокий риск развития СГЯ [12]. Есть данные о том, что 3-дневная терапия антагонистом ГнРГ, начинающаяся после извлечения ооцитов, с отменой переноса эмбрионов и их замораживанием может быть оправданной тактикой лечения для женщин, находящихся в группе высокого риска СГЯ [13].

Не вызывает сомнений вклад генетических факторов в формирование овариального ответа на стимуляцию гормонами в циклах ЭКО [14]. В литературе встречается описание полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к СГЯ (например, *FSHR*, *LHR*, *CYP11A*, *AMH*, *VEGFR2*) [15]. Кроме того, есть работы, где показано, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) используют как предиктор СГЯ [16].

Тем не менее, остаётся много нерешённых вопросов по профилактике и лечению СГЯ, и необходимы дальнейшие исследования по

выявлению биомаркёров, в том числе генетических, для прогнозирования развития СГЯ и проведения активных профилактических и своевременных лечебных мероприятий [13].

Цель

Цель исследования — анализ частоты СГЯ при процедурах ЭКО в Республике Башкортостан и оценка тяжести течения и эффективности лечения данной категории осложнений при процедурах ВРТ, а также поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов дифференциального фактора роста 9 (*GDF9*), рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина (*LHCGR*), рецептора фолликулостимулирующего гормона (*FSHR*) с различным ответом на стимуляцию овуляции.

Материал и методы исследования

Выполнено ретроспективное одноцентровое когортное исследование частоты и клинических параметров раннего СГЯ за 2006–2021 гг. у 147 женщин, прошедших процедуру ЭКО в отделении ВРТ ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр». Проведено изучение полиморфных локусов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9* с использованием технологии TaqMan и полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты были выделены с применением наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) из периферической крови.

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программ Microsoft Office Excel, Statistica 12. Использовали непараметрические статистические методы сравнения множественных независимых выборок (критерий Краскела–Уоллиса, медианный тест), критерий χ^2 Пирсона.

Исследование одобрено комиссией локального этического комитета ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №9 от 05.12.2018).

Результаты

За период с 2006 по 2021 г. было обследовано 76 695 семейных пар с бесплодием, проведено 7577 процедур ВРТ (7,47%), среди которых 5364 (85,19%) случая ЭКО без интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и 1010 (14,81%) случаев ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида. Беременность наступила у 2489 (32,8%) женщин, из них у 2140 — после ЭКО (85,9%), у 349 — после ин-

Таблица 1. Средние значения уровней гормонов у обследованных женщин, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Выборки	АМГ, нг/мл	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л
Гиперстимуляция	12,7 (4–21,4)*	6,05 (5,2–7,2)*	6,2 (4,4–10,4)	56 (36,3–115)	6,28 (1,29–26,7)
Бедный ответ	1,1 (0,6–3,02)	8,56 (7,3–9,5)	4,6 (3,44–5,5)	63,35 (42,8–154)	8,24 (5,6–11,84)
Нормальный ответ	2,1 (1,3–3,5)	7,4 (5,7–8,7)	5 (3,47–9,2)	75,5 (39,95–142)	11,2 (5–17,78)
Тест Краскела–Уоллиса	H=31,4; p≤0,0001	H=9,4; p=0,009	H=1,99; p=0,9049	H=1,71; p=0,4251	H=0,657; p=0,7200
Медианный тест	$\chi^2=17,07$; df=2; p=0,0002	$\chi^2=8,3$; df=2; p=0,0157	$\chi^2=0,34$; df=2; p=0,8428	$\chi^2=2,94$; df=2; p=0,2300	$\chi^2=0,476$; df=2; p=0,7881

Примечание: *статистически значимые отличия от показателей при нормальном ответе на стимуляцию овуляции; АМГ — антимюллеров гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.

трацитоплазматической инъекции сперматозоида (14%).

Выявлены 147 женщин с СГЯ (общее количество фолликулов в день триггера ≥ 15 в сочетании с клиническими и лабораторными изменениями [17]), что составило 2,3%; случаи, потребовавшие госпитализации, составили 53 (0,8%). Наши данные сопоставимы с показателями Российской ассоциации репродукции человека, по данным которой частота СГЯ, потребовавшая госпитализации, в среднем по России в 2019 г. составила 359 (0,2%) случаев, в 2018 г. — 407 (0,3%) случаев [18, 19]. В мире, по данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, в 2016 и 2017 г. частота таких случаев была схожей с данными Российской ассоциации репродукции человека — 0,2% [20].

СГЯ тяжёлой степени (клинический асцит, гидроторакс, артериальная гипотензия, ортостатическая олигурия, размер яичников >12 см) диагностирован в 5 (9,4%) случаях, СГЯ средней степени тяжести (умеренная боль в животе, тошнота, рвота, асцит по данным ультразвукового исследования, яичники размером 8–12 см) — в 48 (90,6%). В остальных случаях определялся СГЯ лёгкой степени, который сопровождался вздутием живота и незначительным болевым синдромом. При лёгком течении не всегда выставляют диагноз СГЯ, что затрудняет оценку частоты заболевания, поэтому в рамках настоящей работы оценивали частоту случаев среднего и тяжёлого течения, что может искажать распространённость СГЯ по сравнению с данными других авторов. Частота тяжёлых случаев СГЯ варьировала от 0,4 до 2,4%. С 2014 г. отмечено снижение количества случаев СГЯ, которые требовали госпитализации пациенток.

Нами проведён поиск корреляций между уровнем гормонов обследованных пациенток и ответом яичников на стимуляцию овуляции в протоколах ЭКО. Получены статистически

значимые отличия уровня гормонов в группе пациенток с гиперстимуляцией яичников. Уровень АМГ в данной группе оказался выше по сравнению с пациентками, у которых в результате стимуляции овуляции получено менее 15 фолликулов ($H=31,4$; $p=0,00001$; табл. 1).

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в данной группе пациенток был ниже по сравнению с пациентками с бедным и нормальным ответом яичников на стимуляцию овуляции ($H=9,4$; $p=0,009$; см. табл. 1). При сравнении уровня других исследованных гормонов статистически значимых различий между обследованными группами не выявлено.

Нами были проанализированы клинические, гормональные, морфометрические характеристики у пациенток в программах ВРТ.

В группу с бедным ответом на стимуляцию овуляции вошли пациентки в возрасте от 32 до 46 лет (Ме=41 год) ростом от 151 до 170 см (Ме=161 см). Масса тела пациенток составляла от 41,9 до 84 кг (Ме=59,5 кг), индекс массы тела — от 16 до 31 кг/м² (Ме=23,25 кг/м²). Стаж бесплодия в данной группе составлял от 1 до 21 года (Ме=8 лет). В результате стимуляции овуляции было получено от 1 до 4 фолликулов (Ме=3,5). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 5,89 до 12,6 мМЕ/мл; лютеинизирующий гормон (ЛГ) от 2,9 до 11,43 мМЕ/мл; эстрадиол от 0,3 до 226 пг/мл; прогестерон от 2,2 до 27,4 нг/мл; АМГ от 0,42 до 3,17 пмоль/л; пролактин от 10,9 до 474 мЕД/л; общий тестостерон от 0,25 до 5,8 нмоль/л; тиреотропный гормон от 0,28 до 3,7 мЕД/л.

Возраст пациенток группы с нормальным ответом на стимуляцию овуляции варьировал от 25 до 44 лет (Ме=35 лет), рост составил от 149 до 176 см (Ме=161 см), масса тела — от 43 до 97 кг (Ме=65 кг), индекс массы тела — от 20 до 36 кг/м² (Ме=27 кг/м²). Стаж бесплодия составил в данной группе от 1 до 23 лет (Ме=6 лет). В результате стимуляции овуляции

было получено от 5 до 15 фолликулов ($Me=8,5$). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 0,1 до 15,38 мМЕ/мл, ЛГ от 0,6 до 43,7 мМЕ/мл, эстрадиол от 0,24 до 362 пг/мл, прогестерон от 0,3 до 68,13 нг/мл, АМГ от 0,33 до 30 пмоль/л, пролактин от 3,6 до 477,5 мЕД/л, общий тестостерон от 0,15 до 3,1 нмоль/л, тиреотропный гормон от 0,6 до 3,8 мЕД/л.

В группу пациенток с гиперстимуляцией яичников вошли женщины в возрасте от 30 до 42 лет ($Me=36,5$ года) ростом от 153 до 165 см ($Me=156,5$ см). Масса тела обследованных пациенток составляла от 43 до 80 кг ($Me=63,5$ кг), индекс массы тела — от 16,5 до 31,6 кг/м² ($Me=28$ кг/м²). В данной группе стаж бесплодия составил от 1 до 13 лет ($Me=5$ лет). При стимуляции овуляции было получено от 16 до 25 фолликулов ($Me=19$). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 2,8 до 9,9 мМЕ/мл, ЛГ от 2,0 до 20,3 мМЕ/мл, эстрадиол от 0,24 до 228 пг/мл, прогестерон от 0,29 до 46,57 нг/мл, АМГ от 2,12 до 20 пмоль/л, пролактин от 8,9 до 479,0 мЕД/л, общий тестостерон от 0,34 до 9,96 нмоль/л, тиреотропный гормон от 0,47 до 2,8 мЕД/л.

При сравнении пациенток трёх групп выявлены различия по уровню ФСГ, отмечено снижение уровня данного гормона в группах с нормальным ответом на стимуляцию овуляции и гиперстимуляцией яичников. Также выявлены статистически значимые различия по уровню АМГ: в группе пациенток с гиперстимуляцией яичников его уровень оказался выше, чем в группах с бедным и нормальным ответом на стимуляцию овуляции (см. рис. 1). По другим критериям сравнения статистически значимых различий между группами выявлено не было (см. табл. 2).

Анализ клинических характеристик пациенток со средней и тяжёлой степенью СГЯ выявил ряд общих закономерностей. Пациентки, у которых СГЯ протекал в тяжёлой форме, имели избыток массы тела в 3 случаях, в 2 случаях у женщин было ожирение 1-й степени (индекс массы тела составил 31 кг/м²). Все пациентки находились под наблюдением с диагнозом СПКЯ, имели стаж бесплодия от 4 до 8 лет.

По данным лабораторного исследования перед началом протокола стимуляции отмечено повышение содержания ЛГ по сравнению с ФСГ, уровень ФСГ колебался в пределах 4,15–7,02 мМЕ/мл, ЛГ — 4–11,3 мМЕ/мл, эстрадиола — 35–59 пг/мл, АМГ — 4–21,4 нг/мл. У этих женщин был использован протокол с антагонистами ГнРГ.

Контролируемую овариальную стимуляцию проводили рекомбинантным ФСГ: среднесуточная доза 125–175 МЕ, среднекурсовая доза 900–1500 МЕ. Триггером овуляции в 3 случаях был агонист ГнРГ (трипторелин 0,2 мг/мл), в 2 остальных случаях — гонадотропин хорионический 10 000 МЕ.

В 1 случае было получено 50 ооцитов, отменён перенос эмбрионов, проведена витрификация 1 эмбриона на 5-е сутки, остальные эмбрионы не подлежали заморозке ввиду низкого качества. Данная пациентка была госпитализирована в стационар с диагнозом СГЯ средней степени тяжести (геморрагический асцит и серозный перитонит). По выходу из этого состояния был проведён криоперенос, получена беременность, подтверждённая ультразвуковым исследованием.

4 пациентки были госпитализированы в отделение реанимации с диагнозом СГЯ тяжёлой степени, из них 2 пациенткам был проведён перенос эмбрионов, диагностированы беременности. В 1 случае беременность замерла на сроке 9 нед, в 1 случае проведено прерывание многоплодной беременности (двойня) по медицинским показаниям. Данные были зарегистрированы в 2007 г. В 2 других случаях перенос эмбрионов не проводили, пациентки были выписаны из отделения реанимации в удовлетворительном состоянии.

Остальные 48 пациенток находились под наблюдением с СГЯ средней степени тяжести в отделении гинекологии. Всем был назначен протокол с антагонистом ГнРГ и заменой триггера овуляции на агонист ГнРГ (трипторелин 0,2 мг/мл), получено от 15 до 31 ооцита. Во всех случаях был отменён перенос эмбрионов, проведена витрификация полученных эмбрионов. 9 пациенток имели индекс массы тела до 25 кг/м², у 5 женщин выявлен избыток массы тела (индекс массы тела 25–29 кг/м²), остальные имели индекс массы тела более 30 кг/м². Уровни гормонов на момент взятия в протокол ЭКО: ФСГ колебался от 2,8 до 11,9 мМЕ/мл, ЛГ — в пределах 1,28–12,2 мМЕ/мл, АМГ — 10,67–19,1 нг/мл. В дальнейшем применяли протоколы криопереноса, роды произошли у 15 (31,2%) пациенток здоровыми доношенными детьми. СГЯ критической степени не было.

Нами проведено исследование полиморфных вариантов rs2293275 гена рецептора ЛГ/хориогонадотропина (*LHCGR*), rs6166 гена рецептора ФСГ (*FSHR*), rs10491279 и rs254286 гена дифференциального фактора роста 9 (*GDF9*), а также поиск ассоциаций с различным ответом на стимуляцию овуляции.

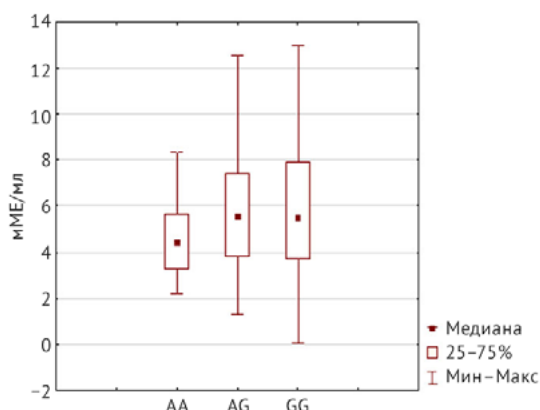


Рис. 1. Уровень лютеинизирующего гормона в группах женщин с различными генотипами локуса Asn312Ser rs2293275 гена *LHCGR*

Ген *LHCGR* расположен на коротком плече (p) хромосомы 2 в положении 16.3. Он кодирует рецептор как ЛГ, так и хориогонадотропного гормона. Этот ген экспрессируется в различных типах клеток яичника, включая тека-клетки и дифференцированные клетки гранулёзы. Считают, что *LHCGR* передаёт сигналы, опосредованные ЛГ, которые играют решающую роль в процессе овуляции [21]. Следовательно, если возникает повышенная реакция на уровень циркулирующего ЛГ, нарушаются нормальное развитие фолликулов и овуляция.

Изученный нами полиморфный вариант rs2293275 находится в 10-м экзоне гена, что приводит к замене аспарагина серином (Asn312Ser) в белке *LHCGR*. Полагают, что женщины с вариантом Asn (*AA) обладают более высокой чувствительностью к гормонам [22]. При исследовании уровня ЛГ у пациенток с различными генотипами локуса Asn312Ser rs2293275 этого гена с применением критерия Краскела–Уоллиса и медианного теста не было выявлено различий, однако отмечено увеличение уровня ЛГ у женщин с генотипами *AG и *GG, различия имеют характер тенденции ($\chi^2=2,376812$; $df=2$; $p=0,3047$; $p=0,19$) (рис. 1).

Рецептор ФСГ (*FSHR*) участвует в регуляции развития и созревания фолликулов и ооцитов, стимулируя синтез эстрогенов, эстрадиола и прогестерона гранулёзными клетками и тека-клетками. Его ген расположен на коротком плече 2-й хромосомы в области 21 [23]. Полиморфный вариант rs6166 — замена аденина на гуанин в положении 2039 гена — приводит к изменению аминокислотной последовательности в кодоне 680, где происходит замена аспарагина на серин (p.Asn680Ser) во внутриклеточной части рецептора. Считают, что существует повышенная чувствительность к гормонам у носителей аспарагина [24].

Аллель *G полиморфизма rs6166 гена *FSHR* чаще встречался у женщин с бедным ответом (0,55 на 100 случаев), тогда как у пациенток с нормальным ответом и гиперстимуляцией его частота уменьшалась до 0,475 и 0,375 на 100 случаев соответственно, однако различия не достигли статистической значимости. В группе женщин с гиперстимуляцией яичников частота генотипа *AA достигала 0,375 на 100 случаев, наименьший показатель выявлен у женщин с бедным ответом — 0,15 на 100 случаев, у пациенток с нормальным ответом его частота имеет промежуточное значение — 0,275 на 100 случаев. По частоте генотипа *GG выявлена обратная тенденция (табл. 2).

Фактор дифференцировки роста 9 (*GDF9*) — член семейства трансформирующего фактора роста β , участвует в пролиферации и дифференцировке гранулёзных и тека-клеток, регулирует развитие фолликулов и овуляцию. Ген *GDF9* расположен на 5-й хромосоме в области 31.1. Нами изучены два синонимичных варианта, расположенных в кодирующих регионах гена, ранее ассоциированные с вариантами ответа яичников в различных популяциях мира [25]. Распределение частот аллелей и генотипов локуса rs10491279 гена *GDF9* сопоставимо в группах сравнения, не выявлено статистически значимых различий (см. табл. 2).

Зарегистрировано снижение частоты аллеля *C полиморфного локуса rs254286 гена *GDF9* у женщин с бедным ответом до 0,375 на 100 случаев по сравнению с группой женщин с нормальным ответом (0,551 на 100 случаев) и гиперстимуляцией (0,531 на 100 случаев), различия не достигают статистической значимости (см. табл. 2). При этом в группе женщин с бедным ответом на стимуляцию не выявлен гомозиготный генотип по аллелю *C, тогда как его частота достигала 0,215 на 100 случаев у женщин с нормальным ответом и составила 0,188 на 100 случаев у пациенток с гиперстимуляцией.

Выявлены статистически значимые различия по частоте гетерозиготного генотипа *СТ между группами с бедным и нормальным ответом на стимуляцию. Генотип *СТ оказался фактором риска бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции ($\chi^2=4,00$; $p=0,02$; отношение шансов 3,4; 95% доверительный интервал 1,13–10,27; см. табл. 2), что свидетельствует о необходимости применения в контролируемой овариальной стимуляции большей стартовой дозы гонадотропинов.

Мы провели поиск ассоциаций уровня гормонов с генотипами изученных локусов генов *LHCGR*, *FSHR* и *GDF9*. При исследовании

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов изученных локусов кандидатных генов у женщин с различным ответом на стимуляцию овуляции

Группы	Бедный ответ	Нормальный ответ	χ^2 ; p	Гиперстимуляция	χ^2 ; p
rs2293275 (c.935A>, p. Asn312Ser) гена <i>LHCGR</i>					
N	29	84	—	29	—
*G	36 (0,667)	115 (0,685)	0,06; 0,4	37 (0,638)	5 (0,172)
*A	18 (0,333)	53 (0,315)		21 (0,362)	
*GG	12 (0,414)	40 (0,476)	0,004; 0,47	13 (0,448)	0,002; 0,48
*GA	12 (0,414)	35 (0,417)	0,0009; 0,49	11 (0,379)	0,018; 0,45
*AA	3 (0,172)	9 (0,107)	0,09; 0,4	5 (0,172)	0,35; 0,28
rs6166 (c.2039A>G, p. Asn680Ser) гена <i>FSHR</i>					
N	20	80	—	16	—
*A	18 (0,45)	84 (0,525)	0,45; 0,25	20 (0,625)	0,71; 0,2
*G	22 (0,55)	76 (0,475)		12 (0,375)	
*AA	3 (0,15)	22 (0,275)	0,93; 0,17	6 (0,375)	0,34; 0,25
*GA	12 (0,6)	40 (0,5)	0,93; 0,17	8 (0,5)	0,25; 0,31
*GG	5 (0,25)	18 (0,225)	0,004; 0,48	2 (0,125)	0,32; 0,29
rs10491279 (c.546G>A, p. Glu182 Glu) гена <i>GDF9</i>					
N	20	79	—	16	—
*G	32 (0,8)	137 (0,867)	0,68; 0,21	27 (0,844)	0,0004; 0,49
*A	8 (0,2)	21 (0,133)		5 (0,156)	
*GG	13 (0,65)	60 (0,759)	0,5; 0,24	11 (0,688)	0,08; 0,38
*GA	6 (0,3)	17 (0,215)	0,26; 0,31	5 (0,312)	0,27; 0,3
*AA	1 (0,05)	2 (0,026)	0,01; 0,45	0	—
rs254286 (c.447C>T, p. Thr149Thr) гена <i>GDF9</i>					
N	20	79	—	16	—
*C	15 (0,375)	71 (0,449)	0,91; 0,17	15 (0,469)	0,00038; 0,49
*T	25 (0,625)	87 (0,551)		17 (0,531)	
*CC	0	17 (0,215)	—	3 (0,188)	0,08; 0,46
*CT	15 (0,75)	37 (0,468)	4,00; 0,02	9 (0,563)	0,17; 0,34
*TT	5 (0,25)	25 (0,317)	0,09; 0,38	4 (0,249)	0,05; 0,41

Примечание: частота аллелей и генотипов приведена в абсолютных числах, в скобках — удельный вес; n — количество пациенток.

уровня гормонов у пациенток с различными генотипами локуса rs10491279 гена *GDF9* с применением критерия Краскела–Уоллиса и медианного теста не было выявлено статистически значимых различий, однако отмечена динамика увеличения уровня АМГ у женщин с генотипами *СТ и *ТТ локуса rs10491279 гена *GDF9*, различия носят характер тенденции ($\chi^2=5,57$; $df=2$; $p=0,0617$; рис. 2). Линейное изменение уровня АМГ может свидетельствовать об участии этого локуса в регуляции уровней данного гормона. Анализ уровней гормонов в зависимости от генотипов других локусов не выявил линейных закономерностей.

Таким образом, за 16-летний опыт применения процедур ЭКО в Республике Башкортостан выявлены случаи СГЯ с тяжёлым и среднетяжёлым течением, что требует проведения мероприятий по профилактике осложнений применения ВРТ. Обнаружено статистически значимое увеличение уровня АМГ (12,7 нг/мл) у женщин с СГЯ и снижение содержания ФСГ (6,05 мМЕ/мл) по сравнению с пациентками с бедным ответом яичников на стимуляцию в циклах ЭКО.

Генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена *GDF9* — маркёр бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции, что требует назначе-

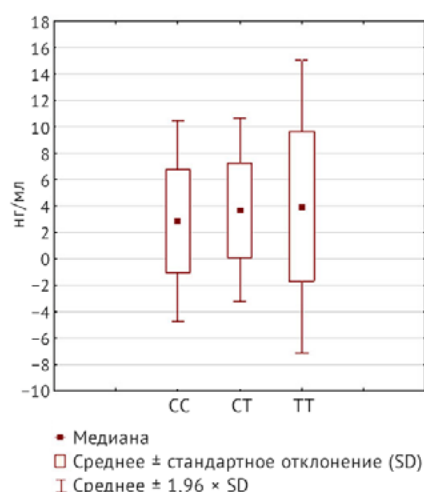


Рис. 2. Уровень антимюллера гормона в группах женщин с различными генотипами локуса rs10491279 гена *GDF9*

ния большей стартовой дозы гонадотропинов. У женщин с бедным ответом на стимуляцию овуляции с генотипом *СТ локуса rs254286 гена *GDF9* выявлен статистически значимый низкий уровень АМГ (2,9 нг/мл) по сравнению с таковым у пациенток с нормальным ответом на стимуляцию овуляции.

Обсуждение

По данным отчёта Европейского общества мониторинга ЭКО Европейского общества репродукции человека и эмбриологии за 2021 г., СГЯ был зарегистрирован в 1,0% (0,02–2,2%) лечебных циклов. По данным Кокрейновской базы данных (2017), частота СГЯ составляет от 20 до 33% лёгкой степени тяжести и от 3 до 8% средней и тяжёлой степени. Таким образом, частота СГЯ в расчёте на лечебный цикл составила 1,73% (ежегодные колебания от 1,1 до 4,7%) [26, 27].

Частота СГЯ средней и тяжёлой степени в программах ВРТ в Республике Башкортостан соответствует общей картине, существующей на сегодняшний день в мире, однако необходимо разработать реестр по учёту всех случаев СГЯ независимо от тяжести протекания, так как не все случаи СГЯ лёгкой степени зафиксированы.

Осложнение в результате проведения программ ЭКО в виде СГЯ в нашем центре зарегистрировано в 53 (0,8%) случаях, что несколько выше, чем по данным Российской ассоциации репродукции человека — 0,2% (за 2018 г.), 0,3% (по данным отчёта за 2019 г.) [18, 19].

СГЯ тяжёлой степени в нашем случае возникал при росте более 18 фолликулов. Получение гиперответа яичников в протоколах ЭКО требует тщательного подбора дозы препарата и про-

ведения активной профилактики для снижения частоты возникновения СГЯ [28].

Согласно клиническим рекомендациям от 21.05.2021, СГЯ следует классифицировать по степени тяжести заболевания как лёгкую, среднюю, тяжёлую и критическую [29]. Врач, назначающий гонадотропины, должен проинформировать каждую женщину о личном риске развития СГЯ. Амбулаторное ведение рекомендовано женщинам с СГЯ лёгкой степени, врач должен информировать пациентку о необходимости ежедневного мониторинга баланса жидкости. Женщины с тяжёлым и критическим СГЯ должны быть госпитализированы в соответствующие отделения лечебного учреждения [30].

Наша тактика совпадала с рекомендациями по сегментированному подходу для профилактики СГЯ и включала контролируемую стимуляцию яичников с использованием триггера агониста ГнРГ, витрификацию ооцитов/эмбрионов и перенос эмбрионов в последующем естественном или искусственном цикле [31].

Учитывая лабораторные данные пациенток с тяжёлой степенью СГЯ, которые проходили лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, необходимо вести поиск для выявления точных предикторов этого осложнения, одним из которых может быть базальный уровень АМГ в сыворотке крови, и эффективно использовать этот маркёр для прогнозирования СГЯ [32].

Кроме того, существуют и другие предикторы тяжёлого СГЯ в циклах ЭКО — наличие более 15 фолликулов размером ≥ 10 мм в день начала окончательного созревания ооцитов, что мы также учитывали в обязательном порядке [33]. На сегодняшний день доказательная медицина всё больше становится персонализированной, и появляются всё более современные методы диагностики различных осложнений ВРТ, в том числе и СГЯ.

В настоящее время во всём мире проводят поиск биомаркёров, в том числе и молекулярно-генетических, прогнозирующих развитие СГЯ у женщин, имеющих генетическую предрасположенность к развитию осложнений при проведении ЭКО. В качестве кандидатных генов рассматривают гены тирозинкиназы 4 (*FLT4*), рецептора ФСГ (*FSHR*), рецептора АМГ (*AMHR*) и рецептора 1 эстрогена (*ESR1*), полиморфные варианты которых могут служить потенциальными маркёрами для прогнозирования исхода контролируемой стимуляции яичников [34].

Важнейший этап ВРТ — стимуляция яичников гонадотропинами, целью которой являет-

ся получение оптимального количества зрелых ооцитов без риска развития СГЯ. В нашем исследовании у женщин с гиперстимуляцией выявлены снижение варианта Ser (аллель *G) и повышение варианта Asn (аллель *A), что согласуется с данными литературы о вероятно более высоком уровне базального ФСГ у носителей аллеля *A. Замена аспарагина на серин в кодоне 680 локализована во внутриклеточной части рецептора ФСГ (rs6166 гена *FSHR*). Гомозиготные носители аспарагина в клинических исследованиях у женщин, перенёвших ЭКО, были связаны с потребностью в более низкой общей дозе экзогенного ФСГ для овуляции, чем у носителей *TC или *CC в том же положении [35–37].

Это явление было интерпретировано как повышенная чувствительность к гормонам у носителей аспарагина. Многие предыдущие клинические исследования показали, что женщины, гомозиготные по аспарагину, могут лечиться более низкими дозами ФСГ при проведении ЭКО. В другом исследовании носители варианта Ser/Ser имеют более высокие базальные уровни ФСГ, чем носители Asn/Asn. Носителям Ser/Ser необходимо большее количество гонадотропина во время стимуляции яичников, чем носителям Asn/Asn. Носители Ser/Ser производят меньше ооцитов во время стимуляции яичников, чем носители Asn/Asn или Asn/Ser [38]. Однако есть и противоречивые данные о связи между этим вариантом и СГЯ [39].

По данным других авторов, частота гетерозиготного и гомозиготного аллеля *G локуса rs6166 гена *FSHR* в группе с бедным ответом была значительно выше, чем в других группах ($p=0,034$). Кроме того, концентрация АМГ в сыворотке крови, количество антральных фолликулов, извлечённых ооцитов, ооцитов метафазы II и двухпронуклеарных ооцитов у пациенток с генотипом *AG были значительно ниже, чем у женщин с генотипом *AA. [40, 41].

Из-за высокой чувствительности поликистозных яичников к стимуляции овуляции контролировать её у пациенток с СПКЯ сложно, таким образом, стимуляция овуляции может привести к СГЯ. Опубликованные данные о роли rs2293275 гена *LHCGR* в развитии СГЯ у пациенток с СПКЯ противоречивы. Valkenburg и соавт. не обнаружили связи между этим однонуклеотидным вариантом и развитием СГЯ в европейской популяции [42]. Однако мета-анализ, проведённый Zou и соавт., содержит информацию об увеличении риска развития СПКЯ в 4,1 раза у носителей генотипа *AA (минорный аллель) в европеоидной популяции [43]. Исследование Thathapudi и соавт. среди жен-

щин из Южной Индии выявило связь генотипа *GG (основной аллель) с уровнем ЛГ и соотношением ЛГ/ФСГ у пациенток с СПКЯ.

По нашим данным, генотип *AA был связан с более высоким базальным уровнем ФСГ, чем у носителей аллеля *G. Концентрации ЛГ в сыворотке крови и частота наступления клинической беременности при переносе свежих эмбрионов у пациенток с генотипом *GG локуса rs2293275 гена *LHCGR* были значительно выше, чем у пациенток с генотипом AG. [44].

По литературным данным, однонуклеотидные полиморфизмы rs254286 и rs10491279 в гене фактора дифференцировки роста 9 (*GDF9*) ассоциированы с преждевременной недостаточностью яичников, бедным ответом яичников и плохим прогнозом ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. По нашим результатам, генотип *CC локуса rs254286 гена *GDF9* был ассоциирован с плохой стимуляцией яичников (отношение шансов 9,303; 95% доверительный интервал 2,568–33,745; $p=0,0008$) и плохой частотой оплодотворения (отношение шансов 2,981; 95% доверительный интервал 1,033–8,607; $p=0,0385$).

В проведённом исследовании не выявлен гомозиготный генотип по аллелю *C, однако статистически значимо увеличена частота гетерозиготного генотипа с наличием одного аллеля *C у женщин с бедным ответом яичников на стимуляцию, что согласуется с литературными данными. Кроме того, авторы делают вывод, что локус rs254286 гена *GDF9* — возможный генетический фактор риска женского бесплодия в польской популяции [45].

Таким образом, несмотря на то обстоятельство, что ВРТ служит эффективным методом лечения бесплодия, врач всегда должен помнить о риске СГЯ у пациенток, которые подвергаются стимуляции яичников, так как это осложнение может привести к летальному исходу. Следует продолжить разрабатывать профилактические мероприятия для снижения риска развития СГЯ. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска маркёров развития СГЯ. Идентификация гормональных, функциональных и генетических маркёров предрасположенности к СГЯ позволит оптимизировать проведение контролируемой стимуляции яичников и предупредить развитие осложнений ВРТ.

Выводы

1. Частота синдрома гиперстимуляции яичников за 16-летний опыт применения экстракорпорального оплодотворения в Республике

Башкортостан составила 2,3%, случаи, потребовавшие госпитализации, — 53 (0,8%).

2. Генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена *GDF9* служит маркером бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции, что требует назначения большей стартовой дозы гонадотропинов.

3. У женщин с бедным ответом на стимуляцию овуляции с генотипом *СТ локуса rs254286 гена *GDF9* выявлен низкий уровень антимюллерова гормона по сравнению с таковым у пациенток с нормальным ответом на стимуляцию овуляции. Содержание антимюллерова гормона в группе пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников выше по сравнению с женщинами, у которых в результате стимуляции овуляции получено менее 15 фолликулов ($N=31,4$; $p=0,00001$).

Участие авторов. А.Т.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка, редактирование; И.Р.М. — редактирование; А.А.Т. — статистическая обработка, редактирование; Р.И.Х. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; А.Г.Я. — редактирование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbara A, Islam R, Clarke SA, Jeffers L, Christopoulos G, Comninou AN, Salim R, Lavery SA, Vuong TNL, Humaidan P, Kelsey TW, Trew GH, Dhillon WS. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):920–927. DOI: 10.1111/cen.13569.
2. Madabrazo I, Ginosatán J, Jónesatón J, Jihuezálio J, Suarez I, Porcia LM, Gonzalez-Mejia ME, Lopez-Bayghen E. Predicting severe ovarian hyperstimulation syndrome in *in vitro* fertilized women using estradiol levels, collected eggs and follicle counts. *J Int Med Res*. 2020;48(8):0300060520945551. DOI: 10.1177/0300060520945551.
3. *Результаты БРТ. Отчет за 2019 год*. https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (дата обращения 02.04.2022). [Register of ART. Report for 2019. https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (access date: 02.04.2022). (In Russ.)]
4. Petrenko AP, Castelo-Branco C, Marshalov DV, Salov IA, Shifman EM. Ovarian hyperstimulation syndrome. A new look at an old problem. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):651–656. DOI: 10.1080/09513590.2019.1592153.
5. Hu L, Xie R, Wang M, Sun Y. Patients with IVF complicated by moderate-to-critical OHSS experience increased thrombosis, GDM and neonatal NICU admission but slightly shorter gestation compared with matched IVF counterparts: A retrospective Chinese cohort study. *Reprod*

Biol Endocrinol. 2021;19:5. DOI: 10.1186/s12958-020-00678-w.

6. Song B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang I, Dai S, Yingpu S. Factors associated with severity of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Front-endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615957. DOI: 10.3389/fendo.2020.615957.

7. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: An analysis of 256,381 *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):967–973. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.026.

8. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: An overview of Cochrane reviews. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(1):CD012103. DOI: 10.1002/14651858.CD012103.

9. Tang H, Mourad SM, Wang A, Zhai S-D, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD008605. DOI: 10.1002/14651858.

10. Blumenfeld Z. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Vitam Horm*. 2018;107:423–451. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.01.018.

11. Kovachev E. Protocol with GnRH-antagonist and ovulation trigger with GnRH-agonist in risk patients — a reliable method of prophylactic of OHSS. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2008;47(4):16–19. PMID: 19227761.

12. Salama KM, Abo Ragab HM, El Sherbiny MF, Morisi AA, Souidan II. Sequential E_2 levels not ovarian maximal diameter estimates were correlated with outcome of cetrotide therapy for management of women at high-risk of ovarian hyperstimulation syndrome: A randomized controlled study. *BMC Womens Health*. 2017;17:108. DOI: 10.1186/s12905-017-0466-z.

13. Polyzos NP, Neves AR, Drakopoulos P, Spits C, Alvaro Mercadal BA, Garcia S, Ma PQM, Le LH, Ho MT, Mertens J, Stoop D, Tournaye H, Vuong NL. The effect of polymorphisms in FSHR and FSHB genes on ovarian response: a prospective multicenter multinational study in Europe and Asia. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1711–1721. DOI: 10.1093/humrep/deab068.

14. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(8):964–971. DOI: 10.1002/mrd.23171.

15. La Marca A, Ferraretti AP, Ubaldi FM, Palermo R. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:1–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1102879.

16. Borgwardt L, Olsen KW, Rossing M, Helweg-Larsen RB, Toftager M, Pinborg A, Bogstad J, Løssl K, Zedeler A, Grøndahl ML. Rare genetic variants suggest dysregulation of signaling pathways in low- and high-risk patients developing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37:11. DOI: 10.1007/s10815-020-01941-0.

17. Клинические рекомендации. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия. 2018. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Sindrom-giperstimulyatsii-yaichnikov-diagnostika-lechenie-profilaktika-intensivnaya-terapiya.pdf> (дата обращения 02.04.2022). [Clinical guidelines. Ovarian hyperstimulation syndrome: diagnosis, treatment, prevention, intensive care. 2018. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Sindrom-giperstimu>

lyatsii-yaichnikov-diaagnostika-lechenie-profilak-tika-intensivnaya-terapiya.pdf (access date: 02.04.2022). (In Russ.)]

18. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчёт за 2018 год. *Проблемы репродукции*. 2021;27(2):6–20. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Materials of the Russian association for human reproduction. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(2):6–20. (In Russ.)] DOI: 10.17116/repro2021270216.

19. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчёт за 2019 год. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):14–29. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. ART Register of RAHR, 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):14–29. (In Russ.)] DOI: 10.17116/repro20212706114.

20. Wyns C, Geyter Ch, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, Bergh C, Tandler-Schneider A, Rugescu IA. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reprod Open*. 2021; 2021(3):1–17. DOI: 10.1093/hropen/hoab026.

21. Qiao J, Han B. Diseases caused by mutations in luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;161:69–89. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.09.007.

22. Ga R, Cheemakurthi R, Kalagara M, Prathigudupu K, Balabomma KL, Mahapatro P, Thota S, Kommaraaju AL, Muvvala S. Effect of LHCGR gene polymorphism (rs2293275) on LH supplementation protocol outcomes in second IVF cycles: A retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:628169. DOI: 10.3389/fendo.2021.628169.

23. Barasoain M, Barrenetxea G, Huerta I, Téllez M, Criado B, Arrieta I. Study of the genetic etiology of primary ovarian insufficiency: FMR1 Gene. *Genes (Basel)*. 2016;7:E123. DOI: 10.3390/genes7120123.

24. Nenonen HA, Lindgren IA, Prah AS, Trzybulska D, Kharraziha I, Hultén M, Giwercman YL, Henic E. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation. *Pharmacogenet Genomics*. 2019;29(5):114–120. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000374.

25. Ma L, Chen Y, Mei S, Liu C, Ma X, Li Y, Jiang Y, Ha L, Xu X. Single nucleotide polymorphisms in premature ovarian failure-associated genes in a Chinese Hui population. *Mol Med Rep*. 2015;12(2):2529–2538. DOI: 10.3892/mmr.2015.3762.

26. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации, 2021, ID: 665. Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/665_1 (дата обращения: 02.04.2022). [Ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical guidelines, 2021, ID: 665. Ministry of Health of the Russian Federation. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/665_1 (access date: 02.04.2022). (In Russ.)]

27. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1): CD012103. DOI: 10.1002/14651858.CD012103.pub2.

28. Сугурова А.Т., Ящук А.Г., Хусаинова Р.И. Клинико-генетические аспекты проблемы овариального ответа при применении вспомогательных репродуктивных технологий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(6):48–55. [Sugurova AT, Yashchuk AG, Khusainova RI. Clinical and genetic aspects of the problem of ovarian response when using assisted reproductive

technologies. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):48–55. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush2020006148.

29. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: Pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):377–393. DOI: 10.1002/uog.14684.

30. Jahromi BN, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Anvar Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248–260. PMID: 29892142.

31. Guo C, Yu H, Feng G, Lv Q, Liu X, Liu X. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian reserve and clinical pregnancy rates. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):561–569. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.06.016.

32. Valkenburg O, Uitterlinden A, Piersma D, Hofman A, Themmen A, de Jong F, Fauser B, Laven J. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24:2014–2022. DOI: 10.1093/humrep/dep113.

33. Zou J, Wu D, Liu Y, Tan S. Association of luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;35:81–85. DOI: 10.1080/09513590.2018.1498834.

34. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Qurratulain H. Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet Test Mol Biomark*. 2015;19:128–132. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0249.

35. Jahromi BN, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Anvar Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248–260. PMID: 29892142.

36. Lledo B, Dapena P, Ortiz JA, Morales R, Llacer J, Bernabeu R. Clinical efficacy of recombinant versus highly purified follicle-stimulating hormone according to follicle — stimulating hormone receptor genotype. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26:288–293. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000215.

37. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3365–3369. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6789.

38. Sudo S, Kudo M, Wada S, Sato O, Hsueh AJ, Fujimoto S. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod*. 2002;8:893–899. DOI: 10.1093/molehr/8.10.893.

39. Conforti A, Tüttelmann F, Alviggi C, Behre HM, Fischer R, Hu L, Polyzos NP, Chuderland D, Rama Raju GA, D'Hooghe T, Simoni M, Sunkara SK, Longobardi S. Effect of genetic variants of gonadotropins and their receptors on ovarian stimulation outcomes: A delphi consensus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:797365. DOI: 10.3389/fendo.2021.797365.

40. Jain T, Grainger DA, Ball GD, Gibbons WE, Rebar RW, Robins JC, Leach RE. 30 years of data: Impact of the United States *in vitro* fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril*. 2019;111(3):477–488. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.015.

41. Guo C, Yu H, Feng G, Lv Q, Liu X, Liu X. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian re-

serve and clinical pregnancy rates. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):561–569. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.06.016.

42. Valkenburg O, Uitterlinden A, Piersma D, Hofman A, Themmen A, de Jong F, Fauser B, Laven J. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24:2014–2022. DOI: 10.1093/humrep/dep113.

43. Zou J, Wu D, Liu Y, Tan S. Association of luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;35:81–85. DOI: 10.1080/09513590.2018.1498834.

44. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Quratulain H. Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet Test Mol Biomark*. 2015;19:128–132. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0249.

45. Serdyńska-Szuster M, Jędrzejczak P, Ożegowska KE, Hołysz H, Pawelczyk L, Jagodziński PP. Effect of growth differentiation factor-9 C447T and G546A polymorphisms on the outcomes of in vitro fertilization. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4437–4442. DOI: 10.3892/mmr.2016.5060.

Сведения об авторах

Сугурова Альфия Тлешевна, аспирант, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; alf84@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0980-629X>
Миннихметов Илдар Рамилевич, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; minniakhmetov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>

Тюрина Алла Алексеевна, канд. мед. наук, ассистент, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; alla.0888@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-8081>

Хусаинова Рита Игоревна, докт. биол. наук, проф., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; ritakh@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>

Ящук Альфия Галимовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

Author details

Alfiya T. Sugurova, PhD Stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; alf84@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0980-629X>

Ildar R. Minniakhmetov, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; minniakhmetov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>

Alla A. Tyurina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; alla.0888@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-8081>

Rita I. Khusainova, D. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ritakh@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>

Alfiya G. Yashchuk, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

Разнообразие вариантов ветвления грудоспинного нерва

Н.С. Горбунов^{1,2*}, К.В. Кобер³, Э.В. Каспаров², С.И. Ростовцев¹

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

³Красноярский краевой клинический онкологический диспансер
им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск, Россия

Реферат

Актуальность. Для успешной невротизации и мышечной пластики необходимы точные знания анатомии всех ветвей периферических нервов.

Цель. Анатомическое обоснование использования ветвей грудоспинного нерва в невротизации и мышечной пластике.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 121 препарате грудоспинного нерва и широчайшей мышцы спины от 105 трупов мужчин и женщин в возрасте 36–100 лет. Изучены варианты вне- и внутримышечного ветвления грудоспинного нерва, разработана классификация, показаны возможности использования в реконструктивной хирургии. Из полученных показателей в программе MS Excel 2012 сформирована база данных, проведена их обработка с использованием Statistica for Windows 12. В статье приведены только те показатели, которые не подчиняются нормальному распределению по одновыборочному критерию Шапиро–Уилка. При описании изучаемых показателей определяли медиану (Me) и значения квартилей (Q₁, Q₃).

Результаты. Анатомическое послойное и макро-микроскопическое препарирование позволило выявить 13 вариантов внемышечного ветвления грудоспинного нерва, которые объединяются в три группы. В первой группе, которая составляет 6,6%, грудоспинный нерв одним стволом проникает в широчайшую мышцу спины и делится на внутримышечные ветви первого и второго порядков. Во второй группе (40,5%) грудоспинный нерв делится на внемышечные ветви первого порядка, которые проникают в широчайшую мышцу спины и в ней ветвятся на внутримышечные ветви первого и второго порядков. В третьей группе (52,9%) грудоспинный нерв ветвится на внемышечные ветви первого и второго порядков, а последние в широчайшей мышце спины разделяются на внутримышечные ветви первого и второго порядков.

Вывод. Для грудоспинного нерва характерны 13 вариантов внемышечного и большое разнообразие внутримышечного ветвления, что является фактором, определяющим тактику транспозиции нервов и мышечной пластики.

Ключевые слова: грудоспинный нерв, вне- и внутримышечные ветви первого и второго порядков, широчайшая мышца спины, транспозиция нервов, мышечный лоскут.

Для цитирования: Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И. Разнообразие вариантов ветвления грудоспинного нерва. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):773–779. DOI: 10.17816/KMJ2022-773.

*Для переписки: gorbunov_ns@mail.ru

Поступила 10.02.2022; принята в печать 04.04.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: gorbunov_ns@mail.ru

Submitted 10.02.2022; accepted 04.04.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-773

Variety of thoracodorsal nerve branching variants

N.S. Gorbunov^{1,2*}, C.V. Kober³, E.V. Kasparov², S.I. Rostovcev¹¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;²Scientific Research Institute of Medical Issues of the North, Krasnoyarsk, Russia;³Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Background. Accurate knowledge of the anatomy of all branches of peripheral nerves is necessary for successful neurotization and muscle plasty.

Aim. Anatomical substantiation of the use of branches of the thoracodorsal nerve in neurotization and muscle plasty.

Material and methods. The study was carried out on 121 preparations of the thoracodorsal nerve and the latissimus dorsi muscle from 105 cadavers of men and women aged 36–100 years. Variants of extra- and intramuscular branching of the thoracodorsal nerve were studied, a classification was developed and the possibilities of using it in reconstructive surgery were shown. A database was formed from the obtained indicators in the MS Excel 2012 program, and their processing was carried out using Statistica for Windows 12. The article presents only those indicators that do not follow the normal distribution according to the single-sample Shapiro–Wilk test. When describing the studied indicators, the median (Me) and quartile values (Q₁, Q₃) were determined.

Results. Anatomical layering and macro–microscopic dissection revealed 13 variants of extramuscular branching of the thoracodorsal nerve, which were combined into three groups. In the first group, which is 6.6%, the thoracodorsal nerve penetrates the latissimus dorsi muscle in one trunk and is divided into intramuscular branches of the first and second orders. In the second group (40.5%), the thoracodorsal nerve is divided into extramuscular branches of the first order, which penetrate into the latissimus dorsi muscle and branch into intramuscular branches of the first and second orders. In the third group (52.9%), the thoracodorsal nerve branches into extramuscular branches of the first and second orders, which are divided in the latissimus dorsi muscle into intramuscular branches of the first and second orders.

Conclusion. The thoracodorsal nerve is characterized by 13 variants of extramuscular and a wide variety of intramuscular branching, which is a factor that determines the tactics of nerve transposition and muscle plasty.

Keywords: thoracodorsal nerve, extra- and intramuscular branches of the first and second orders, latissimus dorsi muscle, nerve transposition, muscle flap.

For citation: Gorbunov NS, Kober CV, Kasparov EV, Rostovcev SI. Variety of thoracodorsal nerve branching variants. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):773–779. DOI: 10.17816/KMJ2022-773.

Актуальность

Углублённое изучение анатомических особенностей периферических нервов позволило значительно модифицировать транспозицию нервов и мышечную пластику, что улучшило функциональные результаты у пациентов с травмами плечевого сплетения, после радикальных операций по поводу опухолей разной локализации [1, 2]. Разработаны и успешно выполняются такие операции, как перенос отдельных ветвей, фасцикулярная диссекция, применение изолированных иннервируемых мышечных лоскутов [3, 4].

Грудоспинный нерв широко используют в реконструктивной хирургии в качестве донора, что связано с его анатомическими и функциональными особенностями [5, 6]. Большое количество чувствительных и двигательных волокон, удобная локализация и оптимальные размеры позволяют перенести ветви нерва в позицию повреждённых нервов или изолированные иннервируемые мышечные лоскуты

в область дефекта прилежащих областей [7–9]. Перенос грудоспинного нерва или мышечного лоскута в разной степени отражается на функции широчайшей мышцы спины за счёт использования отдельных ветвей, фасцикулярной диссекции и перекрёстной иннервации [10, 11].

В связи с этим происходит увеличение активности исследований, раскрывающих анатомические особенности грудоспинного нерва. Однако, несмотря на опубликованные работы, отмечаются неоднозначность и противоречивость сведений о ветвлении этого нерва [12, 13].

Цель

Вышеизложенные факты, а также то обстоятельство, что залогом успешной невротизации и мышечной пластики служит доскональное знание анатомии ветвей периферических нервов, позволяют определить в качестве цели настоящего исследования выявление вариантов ветвления грудоспинного нерва на всём протяжении.

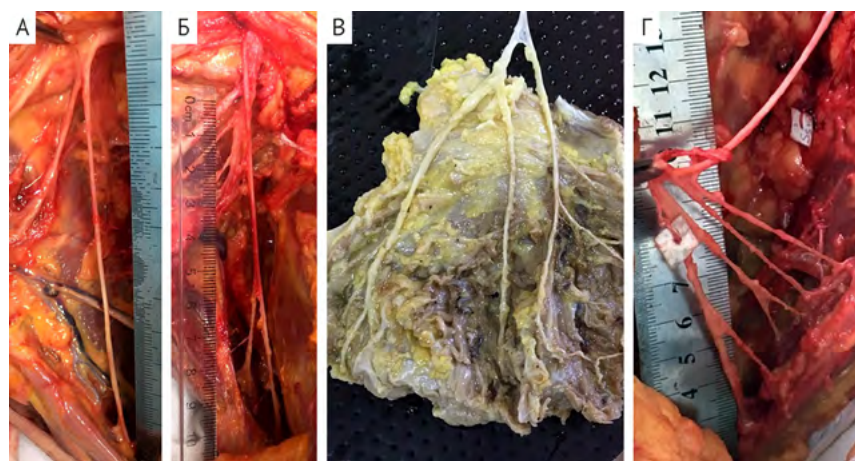


Рис. 1. Грудоспинной нерв трупов: мужчина 71 года (А), женщина 82 лет (Б), женщина 96 лет (В), мужчина 84 лет (Г); А — одним стволом; Б — с двумя внемышечными ветвями первого порядка; В — с двумя внемышечными ветвями первого и двумя второго порядков, а также с внутримышечными ветвями первого и второго порядков; Г — с двумя внемышечными ветвями первого и четырьмя второго порядков, а также с внутримышечными ветвями первого порядка

Материал и методы исследования

Описательное исследование проведено в 2017–2022 гг. в отделении экспертизы трупов Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы на 105 трупах людей в возрасте 36–100 лет с продолжительностью смерти до 20 ч. В общей выборке большинство составили трупы мужского пола (66,63%), меньшинство — женского (39,37%). Причиной смерти во всех случаях были общесоматические заболевания, без повреждений верхних конечностей, грудной клетки, шеи и головы.

Протокол препарирования одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №91 от 11.09.2018).

Вне- и внутримышечные ветви грудоспинного нерва у 105 трупов изучены с правой стороны, у 16 трупов одновременно с двух сторон — справа и слева. Всего изучен 121 препарат грудоспинного нерва и широчайшей мышцы спины. Исследование вариантов ветвления грудоспинного нерва осуществляли с помощью анатомического послойного и макро-микроскопического препарирования.

На первом этапе у трупа проводили послойное анатомическое препарирование грудоспинного нерва от заднего пучка плечевого сплетения до переднего листка собственной фасции широчайшей мышцы спины. На всём протяжении внемышечной части нерва выделяли ветви первого и второго порядков. На втором этапе с помощью стереоскопической лупы МБС-10 осуществляли препарирование внутримышечной части нерва от переднего до заднего листков собственной фасции широчайшей мышцы спины. Особое внимание уделяли

внутримышечным ветвям первого и второго порядков.

Из полученных показателей в программе MS Excel 2012 сформирована база данных, проведена их обработка с использованием Statistica for Windows 12. В статье приведены показатели, которые не подчиняются нормальному распределению по одновыборочному критерию Шапиро–Уилка. При описании изучаемых показателей определяли медиану (Me) и значения квартилей (Q_1 , Q_3).

Результаты

Проведённое анатомическое препарирование выявило, что грудоспинной нерв в 94,2% случаев (114 препаратов из 121) отходит от заднего пучка плечевого сплетения на расстоянии 5,0 [4,5; 6,0] см от ключицы под углом 130° [120°; 135°] вниз на переднелатеральную поверхность широчайшей мышцы спины. В 5,8% случаев (7 препаратов из 121) грудоспинной нерв отходит от подмышечного нерва на расстоянии 6,0 [5,5; 6,3] см от ключицы под углом 115° [110°; 133°].

Грудоспинной нерв располагается позади подмышечной вены и медиального кожного нерва плеча, направляется вниз и через 9,5 [8,3; 11,0] см разделяется на внемышечные ветви. Выявлено 13 вариантов внемышечного ветвления и 1–3 разновидности 4 вариантов, которые объединяются в три группы. В первой группе, которая составляет 6,6% (8 препаратов из 121), грудоспинной нерв в виде одного ствола проникает в широчайшую мышцу спины (рис. 1, А). Во второй группе, которая занимает 40,5% (49 препаратов из 121), нерв делится на внемышечные ветви первого порядка, в третьей

Таблица 1. Группы, варианты, разновидности и коды ветвления грудоспинного нерва (n=121)

Группа	Вариант	Разновидность	Код	Количество, %
1	1	—	C→Bв	6,6
2	2	—	C→Л→Bв; C→М→Bв	33,1
	3	—	C→Л→Bв; C→П→Bв; C→М→Bв	6,6
	4	—	C→Л→Bв; C→Лп→Bв; C→Мп→Bв; C→М→Bв	0,8
3	5	1	C→Л→Bв; C→П→Bв; C→М→2→Bв	3,3
		2	C→Л→2→Bв; C→П→Bв; C→М→Bв	1,7
		3	C→Л→Bв; C→П→2→Bв; C→М→Bв	1,7
	6	1	C→Л→Bв; C→М→2→Bв	12,4
		2	C→Л→2→Bв; C→М→Bв	12,4
	7	1	C→Л→Bв; C→П→2→Bв; C→М→2→Bв	0,8
		2	C→Л→2→Bв; C→П→Bв; C→М→2→Bв	0,8
	8	1	C→Л→Bв; C→М→3→Bв	4,1
		2	C→Л→3→Bв; C→М→Bв	1,7
	9	—	C→Л→2→Bв; C→М→2→Bв	7,4
	10	—	C→Л→2→Bв; C→М→3→Bв	3,3
	11	—	C→Л→3→Bв; C→П→Bв; C→М→Bв	1,7
	12	—	C→Л→3→Bв; C→П→Bв; C→М→2→Bв	0,8
	13	—	C→Л→3→Bв; C→М→2→Bв	0,8

Примечание: С — ствол; Bв — внутримышечные ветви первого и второго порядков; Л — латеральная внемышечная ветвь первого порядка; П — промежуточная внемышечная ветвь первого порядка; М — медиальная внемышечная ветвь первого порядка; Лп — латеральная промежуточная внемышечная ветвь первого порядка; Мп — медиальная промежуточная внемышечная ветвь первого порядка; 2, 3 — две, три внемышечные ветви второго порядка.

группе в 52,9% (64 препарата из 121) — на ветви первого и второго порядков.

Все выявленные варианты, разновидности и группы ветвления грудоспинного нерва представлены в табл. 1. Для наглядности изображения предлагаем прямую систему кодирования вариантов в направлении: ствол → внемышечная ветвь первого → и второго порядков → внутримышечные ветви первого и второго порядков.

Как следует из табл. 1, наиболее часто, в 57,9% случаев (70 препаратов из 121), встречаются варианты, когда грудоспинный нерв делится на латеральную и медиальную внемышечные ветви первого порядка, которые, в свою очередь, либо первая, либо вторая разветвляются на две ветви второго порядка и далее в широчайшей мышце спины разветвляются на внутримышечные ветви первого и второго порядков (рис. 1, Б, В). Реже, в 7,4% случаев (9 препаратов из 121) встречаются варианты, для которых характерно деление ствола нерва на две внемышечные ветви первого порядка, а каждая ветвится на две ветви второго порядка (рис. 1, Г). В 34,7% случаев встречаются наиболее редкие 10 вариантов ветвления грудоспинного нерва (см. табл. 1).

Следовательно, у грудоспинного нерва является от двух до четырёх внемышечных ветвей первого порядка, от двух до пяти — второго, а всего от одной до восьми внемышечных ветвей первого и второго порядков. У вариантов ветвления грудоспинного нерва, которые встречаются наиболее часто, отмечается меньшее количество внемышечных ветвей и ствольное строение, а у редких — большее. Внутримышечная часть нерва отличается большим разнообразием и представлена двумя-семью ветвями первого и двумя-девятью ветвями второго порядка.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в 6,6% случаев (8 препаратов из 121) из-за ствольного строения перенос грудоспинного нерва или подъём изолированного иннервируемого мышечного лоскута может сопровождаться максимальным нарушением функции широчайшей мышцы спины. При данном варианте строения возможны сложная протяжённая внутриветвильная диссекция или выбор в качестве донора другого нерва.

В 93,4% случаев (113 препаратов из 121) существуют основания (от 2 до 8 ветвей) для использования грудоспинного нерва

в реконструктивных операциях. Причём в 40,7% случаев (49 препаратов из 121) эти условия являются ограниченными малым количеством ветвей (от 2 до 4), а в 52,9% (64 препарата из 121) — наиболее благоприятными, так как более разветвлённая система нерва (от 5 до 8 ветвей) позволяет перенос отдельных ветвей или мышечных лоскутов с минимальным нарушением функции широчайшей мышцы спины. Для этого выбор ветвей доноров или иннервируемых этими ветвями мышечных лоскутов необходимо осуществлять в чередующемся (через один) порядке, например 1, 3, 5 и 7.

Таким образом, достаточная разветвлённость грудоспинного нерва позволяет использовать его отдельные внемышечные ветви для переноса в позицию повреждённого нерва (лицевой, мышечно-кожный, подмышечный, длинный грудной, надлопаточный) или изолированные иннервируемые этими ветвями мышечные лоскуты — в позицию мышечных дефектов прилежащих областей (лица, шеи, грудной клетки, верхней конечности).

Обсуждение

Поиск оптимального соотношения размеров донорского и реципиентного нервов, объёмов дефекта и мышечного лоскута чрезвычайно актуален в реконструктивной хирургии [14]. Использование с этой целью ветвей нерва и фасцикулярной диссекции расширяет возможности и минимизирует осложнения со стороны мышц.

Грудоспинный нерв часто используют в качестве донора при поражении нервов, а также при восстановлении различных дефектов иннервируемым изолированным лоскутом широчайшей мышцы спины [3–6]. Однако существующие в литературе сведения о ветвях этого нерва противоречивы. А. Malalasekera и соавт. (2016) у 8 трупов определили, что в 54% случаев грудоспинный нерв разделяется на две, а в 46% — на три внемышечные ветви [8]. А. Abeer и El.Sh. Yasser (2018) на 16 препаратах от 8 трупов выявили, что грудоспинный нерв делится на две (23%) или три (75%) ветви, а в одном случае (2%) остаётся одним стволом [11]. М.А. Schusterman и соавт. (2018) у всех 4 трупов людей описывают бифуркацию грудоспинного нерва на расстоянии 7,5 см [15]. К.М. Hassan и соавт. (2019) во всех 10 препаратах широчайшей мышцы спины от 5 трупов выявили разделение грудоспинного нерва на верхнюю и латеральную ветви, которые в свою очередь ветвятся на три и четыре более мелкие ветви соответственно [10]. F. Biglioli и соавт.

(2014) и V. Bedarida и соавт. (2020) отмечают, что хорошая разветвлённость грудоспинного нерва позволяет восстановить иннервацию четырёх-шести ветвей лицевого нерва [12, 13].

Из приведённых данных следует, что, во-первых, нет общепринятого и чёткого представления о ветвях грудоспинного нерва, а путаница в терминологии и классификации отражается на приведённых выше противоречивых результатах. Во-вторых, противоречивость результатов, очевидно, зависит также и от того, что указанные выше авторы провели исследование на малом количестве объектов.

Собственное анатомическое исследование, проведённое на 121 препарате, позволяет предложить уточнённую терминологию и классификацию ветвей грудоспинного нерва. Известная упрощённая классификация предусматривает разделение грудоспинного нерва на три группы: одним стволом, двумя и тремя ветвями. Собственные данные позволяют выделить четыре группы ветвления грудоспинного нерва. К первой группе, которая занимает 6,6%, относятся случаи без разделения грудоспинного нерва на внемышечные ветви. Вторая, самая многочисленная (75,2%) группа характеризуется наличием двух, третья (17,4%) — трёх, а самая малочисленная (0,8%) четвёртая — четырёх внемышечных ветвей.

Тем не менее, указанная классификация не раскрывает всего многообразия вариантов ветвления грудоспинного нерва. Для данного нерва характерно наличие чётко выраженного ствола, который на довольно длительном протяжении (9,5 [8,3; 11,0] см) находится вне широчайшей мышцы спины. Ствол нерва до проникновения в эту мышцу (уровень переднего листка собственной фасции) может не распадаться и, наоборот, разветвляться на две-четыре ветви, которые, на наш взгляд, обоснованно называть внемышечными ветвями первого порядка. Если от внемышечной ветви первого порядка до переднего листка собственной фасции отходят ещё ветви, то они являются внемышечными ветвями второго порядка (рис. 2).

Собственное исследование позволило выявить 13 вариантов внемышечного ветвления грудоспинного нерва, которые объединяются в три группы. Первая группа — ствольное строение грудоспинного нерва, характеризуется наличием одного ствола и отсутствием внемышечных ветвей (встречается в 6,6% случаев). Вторая группа — магистральное строение, характеризуется разветвлением нерва на две-четыре внемышечные ветви первого порядка (40,5%). Третья группа — магистрально-рассыпное



Рис. 2. Схематическое изображение ветвления грудоспинного нерва

строение, характеризуется разветвлением грудоспинного нерва на две-три внемышечные ветви первого и две-пять ветвей второго порядка (52,9%).

После проникновения через передний листок и на всём протяжении до заднего листка собственной фасции широчайшей мышцы спины все внемышечные ветви (от двух до восьми) грудоспинного нерва делятся на внутримышечные ветви первого (от двух до девяти) и второго (от двух до девяти) порядка (см. рис. 2). Внутримышечное рассыпное ветвление нерва характеризуется большим разнообразием и требует отдельного детального исследования с использованием специфичных методов окраски.

Клиническое значение выявленных вариантов ветвления грудоспинного нерва связано с возможностью использования ветвей или изолированных иннервируемых этими ветвями мышечных лоскутов в реконструктивных операциях. При любой операции на первый план выходит проблема минимального нарушения функции широчайшей мышцы спины. Перенос всего нерва или подъём мышечного лоскута с основным стволом нерва приведёт к полной денервации и атрофии оставшейся части мышцы, нарушению функции приведения и вращения руки. Также серьёзные (но в меньшей степени) осложнения со стороны широчайшей мышцы спины возникнут при последовательном заборе ветвей грудоспинного нерва, например второй, третьей, четвёртой и пятой. Минимальные изменения со стороны широчайшей мышцы спины возможны при чередующемся выборе ветвей нерва, например второй, четвёртой и шестой. Следовательно, количество ветвей и характер их ветвления — важные факторы, влияющие на успех нервных переводов и мышечной пластики.

Учитывая варианты ветвления грудоспинного нерва, возможен индивидуальный подход

при выборе операции. В случае со стволовым строением перенос нерва или мышечного лоскута может сопровождаться максимальным нарушением функции широчайшей мышцы спины. При данном варианте строения целесообразно использовать протяжённую диссекцию или выбирать другой нерв. В 93,4% случаев существуют благоприятные основания (наличие от двух до восьми ветвей) для использования грудоспинного нерва в реконструктивных операциях. В 40,7% случаев эти условия бывают ограниченными (наличие от двух до четырёх ветвей), а в 52,9% — наиболее благоприятными, так как более разветвлённая система (наличие от пяти до восьми ветвей) и чередующийся (через один) забор позволяют перенести ветви или иннервируемые ими мышечные лоскуты с минимальным нарушением функции широчайшей мышцы спины.

Выводы

1. Для грудоспинного нерва характерны 13 вариантов внемышечного и большое разнообразие внутримышечного ветвления, что является важным фактором, определяющим тактику нервных переводов и мышечной пластики.

2. При стволовом типе строения грудоспинного нерва (6,6%) перенос нерва или изолированного иннервируемого мышечного лоскута возможен только после протяжённой фасцикулярной диссекции.

3. При магистральном типе строения (40,5%) возможны один-три нервных перевода или переноса изолированных иннервируемых мышечных лоскутов, а при магистрально-рассыпном типе (52,9%) их количество увеличивается до пяти-восьми.

Участие авторов. Н.С.Г. — научное руководство работой, окончательное утверждение для публикации рукописи; К.В.К., Э.В.К. и С.И.Р. — проведение исследования, сбор и анализ данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальной этической комиссией КрасГМУ (протокол №91 от 11.09.2018).

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore AM, Novak CB. Advances in nerve transfer surgery. *J Hand Ther.* 2014;27(2):96–105. DOI: 10.1016/j.jht.2013.12.007.

2. Doi K. Distal nerve transfer: Perspective of reconstructive microsurgery. *J Reconst Microsurg.* 2018;34(9): 675–677. DOI: 10.1055/s-0038-1639369.
3. Wilkman T, Suominen S, Back L. The pedicled latissimus dorsi flap in head and neck reconstruction: An old method revisited. *J Reconst Microsurg.* 2013;30(3):163–170. DOI: 10.1055/s-0033-1357497.
4. Soldado F, Ghizoni MF, Bertelli J. Thoracodorsal nerve transfer for triceps reinnervation in partial brachial plexus injuries. *Microsurgery.* 2016;36(3):191–197. DOI: 10.1002/micr.22386.
5. Takahashi N, Watanabe K, Koga N, Rikimaru H, Kiyokawa K, Saga T, Nakamura M, Tabira Y, Yamaki K. Anatomical research of the three-dimensional route of the thoracodorsal nerve, artery, and veins in latissimus dorsi muscle. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2013;1(2):1–7. DOI: 10.1097/GOX.0b013e3182948534.
6. Potter SM, Ferris SI. Vascularized thoracodorsal to suprascapular nerve transfer, a novel technique to restore shoulder function in partial brachial plexopathy. *Front Surg.* 2016;3:17. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00017.
7. Biglioli F, Tarabbia F, Allevi F, Colombo V, Giovanditto F, Latiff M, Lozza A, Previtera A, Cupell S, Rabbiosi D. Immediate facial reanimation in oncological parotid surgery with neurotomy of the masseteric-thoracodorsal-facial nerve branch. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(5):520–525. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.02.014.
8. Malalasekera A, Beneragama T, Kanesu S, Sahathevan V, Jayasekara R. Extra and intramuscular distribution of the thoracodorsal nerve with regard to nerve reconstruction surgeries. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(5):358–360. DOI: 10.1055/s-0036-1579541.
9. Gesslbauer B, Hruby LA, Roche AD, Farina D, Blumer R, Oskar C, Aszmann OC. Axonal components of nerves innervating the human arm. *Ann Neurol.* 2017;82(3): 396–408. DOI: 10.1002/ana.25018.
10. Hassan KM, Awadeen A-R, Abdel-Hamid M. Neurovascular anatomy of the split latissimus dorsi muscle flap for the purpose of smile restoration. *Egypt J Plast Reconstr Surg.* 2019;43(3):565–573. DOI: 10.21608/ejprs.2020.68222.
11. Abeer A, Yasser EIS. An anatomical study of the length of the neural pedicle after the bifurcation of the thoracodorsal nerve. *The Egyptian Journal of Anatomy.* 2018;41(1):49–61. DOI: 10.21608/ejana.2018.43502.
12. Biglioli F, Colombo V, Pedrazzoli M, Frigerio A, Tarabbia F, Autelitano L, Rabbiosi D. Thoracodorsal nerve graft for reconstruction of facial nerve branching. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(1):e8–e14. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.03.001.
13. Bedarida V, Qassemayr Q, Temam S, Janot F, Kolb F. Facial functional outcomes analysis after reconstruction by vascularized thoracodorsal nerve free flap following radical parotidectomy with facial nerve sacrifice. *Head Neck.* 2020;42(5): 994–1003. DOI: 10.1002/hed.26076.
14. Schreiber JJ, Byun DJ, Khair MM, Rosenblatt L, Lee SK, Wolfe SW. Optimal axon counts for brachial plexus nerve transfers to restore elbow flexion. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(1):135e–141e. DOI:10.1097/prs.0000000000000795.
15. Schusterman MA, Jindal R, Unadkat JV, Spiess AM. Lateral branch of the thoracodorsal nerve (lat branch) transfer for biceps reinnervation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(3):e1698. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001698.

Сведения об авторах

Горбунов Николай Станиславович, докт. мед. наук, проф., каф. оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия; gorbunov_ns@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4809-4491>

Кобер Кристина Владимировна, хирург-онколог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск, Россия; k-kober@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5209-182X>

Каспаров Эдуард Вильямович, докт. мед. наук, проф., глав. врач, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия; rsimpn@scn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Ростовцев Сергей Иванович, докт. мед. наук, доц., каф. анестезиологии и реаниматологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия; rostovcev.1960@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1462-7379>

Author details

Nikolay S. Gorbunov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of the Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; Leading Researcher, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia; gorbunov_ns@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4809-4491>

Kristina V. Kober, M.D., Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; kober@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5209-182X>

Eduard W. Kasparov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Director, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia; rsimpn@scn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Sergey I. Rostovtsev, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of the Anesthesiology and Resuscitation, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; rostovcev.1960@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1462-7379>

Ингибирующее действие DL-бутионинсульфоксими́на на активность Р-гликопротеина *in vitro*

Ю.В. Абаленихина*, П.Ю. Мыльников, А.В. Шулькин, Е.Н. Якушева

Рязанский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Реферат

Актуальность. Р-гликопротеин (Pgp) — белок множественной лекарственной устойчивости 1, обладающий широкой субстратной специфичностью. Его функционирование может изменяться под влиянием различных веществ, поэтому поиск эндогенных и экзогенных соединений, модулирующих активность белка-транспортера, — актуальное направление исследований.

Цель. Оценить влияние DL-бутионинсульфоксими́на на активность и количество белка-транспортера Pgp в клетках линии Сасо-2.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на линии клеток аденокарциномы ободочной кишки человека (Сасо-2). Клетки инкубировали с DL-бутионинсульфоксими́ном и хинидином (классический ингибитор Pgp) в концентрациях 1, 5, 10, 50, 100 и 500 мкМ в течение 3 ч. Количество Pgp оценивали методом вестерн-блот с денситометрическим анализом (Bio-Rad, США). Активность Pgp рассчитывали по транспорту его субстрата — фексофенадина, концентрацию которого определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (Стайер, Россия). Полученные результаты анализировали с помощью StatSoft Statistica 13.0 (ANOVA), расчёт IC_{50} проводили с использованием программы GraphPad Prism 8. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Инкубация с DL-бутионинсульфоксими́ном и хинидином в концентрациях 1–500 мкМ в течение 3 ч не влияла на количество Pgp в клетках линии Сасо-2. Активность Pgp снижалась при использовании DL-бутионинсульфоксими́на в концентрациях 50–500 мкМ максимально на 47,7% ($p=0,040$). Хинидин в концентрациях 5–500 мкМ уменьшал активность Pgp максимально на 79,1% ($p=0,0002$) при концентрации 500 мкМ. Хинидин ингибировал активность Pgp в более низких концентрациях по сравнению с DL-бутионинсульфоксими́ном: IC_{50} фексофенадина при использовании хинидина составила $5,16 \pm 0,59$ мкмоль/л, для DL-бутионинсульфоксими́на — $17,21 \pm 2,46$ мкмоль/л ($p=0,001$).

Вывод. DL-бутионинсульфоксими́н оказывает прямой ингибирующий эффект на активность белка-транспортера Pgp на клеточной линии Сасо-2.

Ключевые слова: Р-гликопротеин, окислительный стресс, DL-бутионинсульфоксими́н.

Для цитирования: Абаленихина Ю.В., Мыльников П.Ю., Шулькин А.В., Якушева Е.Н. Ингибирующее действие DL-бутионинсульфоксими́на на активность Р-гликопротеина *in vitro*. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):780–787. DOI: 10.17816/KMJ2022-780.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-780

Inhibitory effect of DL-butionine sulfoximine on P-glycoprotein activity *in vitro*

Yu.V. Abalenikhina*, P.Yu. Mylnikov, A.V. Shchulkin, E.N. Yakusheva
Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlova, Ryazan, Russia

Abstract

Background. P-glycoprotein (Pgp) is a multidrug resistance protein 1 with broad substrate specificity. Its functioning can change under the influence of various substances, so the search for endogenous and exogenous

*Для переписки: abalenikhina88@mail.ru
Поступила 17.12.2021; принята в печать 04.04.2022;
опубликована: 14.10.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: abalenikhina88@mail.ru
Submitted 17.12.2021; accepted 04.04.2022;
published: 14.10.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

compounds that modulate the activity of the transporter protein is an important area of research.

Aim. To evaluate the effect of DL-butionine sulfoximine on the activity and amount of the Pgp transporter protein in Caco-2 cells.

Material and methods. The study was performed on a human colon adenocarcinoma cell line (Caco-2). Cells were incubated with DL-butionine sulfoximine and quinidine (a classical Pgp inhibitor) at concentrations of 1, 5, 10, 50, 100, and 500 μM for 3 hours. Pgp activity was evaluated by the transport of its substrate, fexofenadine, which concentration was determined by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection (Stayer, Russia). The results were analyzed using StatSoft Statistica 13.0 (ANOVA), IC_{50} was calculated using GraphPad Prism 8 software. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Incubation with DL-butionine sulfoximine and quinidine at concentrations of 1–500 μM for 3 hours did not affect the amount of Pgp in Caco-2 cells. Pgp activity decreased when using DL-butionine sulfoximine at concentrations of 50–500 μM by a maximum of 47.7% ($p=0.040$). Quinidine at concentrations of 5–500 μM reduced Pgp activity by a maximum of 79.1% ($p=0.0002$) at a concentration of 500 μM . Quinidine inhibited Pgp activity at lower concentrations compared to DL-butionine sulfoximine: the IC_{50} of fexofenadine with quinidine was $5.16 \pm 0.59 \mu\text{mol/l}$, for DL-butionine sulfoximine it was $17.21 \pm 2.46 \mu\text{mol/l}$ ($p=0.001$).

Conclusion. DL-butionine sulfoximine has a direct inhibitory effect on the activity of the Pgp transporter protein on the Caco-2 cell line.

Keywords: P-glycoprotein, oxidative stress, DL-butionine sulfoximine.

For citation: Abalenikhina YuV, Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Yakusheva EN. Inhibitory effect of DL-butionine sulfoximine on P-glycoprotein activity *in vitro*. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):780–787. DOI: 10.17816/KMJ2022-780.

Р-гликопротеин (Pgp, ABCB1-белок, MDR1-белок) — белок множественной лекарственной устойчивости 1, обеспечивающий удаление эндо- и ксенобиотиков из клетки и обладающий широкой субстратной специфичностью. К его субстратам относят преимущественно липофильные вещества с молекулярной массой 330–4000 Да.

Функционирование Pgp может изменяться под влиянием различных веществ. Так, рифампицин и карбамазепин повышают активность данного белка-транспортёра и, следовательно, являются его индукторами [1]. Верапамил, амиодарон, кетоконазол, хинидин ингибируют активность Pgp [2].

Изменение функционирования Pgp имеет большое значение для клинической практики, так как может приводить к нежелательным межлекарственным взаимодействиям. Так, повышенная активность Pgp может вызывать уменьшение концентрации субстратов Pgp в плазме крови и соответственно снижать эффективность проводимой терапии. Снижение активности Pgp, наоборот, сопровождается повышением содержания его субстратов в организме, что будет способствовать развитию побочных эффектов [3]. С другой стороны, наличие у веществ свойства ингибировать функциональную активность белка-транспортёра можно использовать в терапии онкологических заболеваний с целью преодоления множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, которая связана с гиперэкспрессией Pgp [4].

Известно, что на функциональную активность Pgp влияют не только химические вещества и лекарственные препараты, но и изменения условий микроокружения и внутренней среды клетки [5], например окислительно-восстановительный статус. Для моделирования окислительного стресса используют вещества-ингибиторы синтеза глутатиона, например ингибитор глутамилцистеинсинтетазы DL-бутионинсульфоксими́н (БСО) [6].

Показано, что в опухолевых клетках предстательной железы DU-145 воздействие БСО в концентрации 50 мМ в течение 7 дней вызвало снижение экспрессии Pgp [7], что было связано с увеличением уровня активных форм кислорода. Воздействие БСО на монослой эндотелиальных клеток сосудов головного мозга в концентрациях до 800 мкМ вызывало увеличение экспрессии Pgp, при этом концентрации от 400 мкМ снижали жизнеспособность клеток [8], что также обусловлено развитием окислительного стресса.

В настоящее время доказано, что БСО усиливает терапевтическую эффективность доксорубина — субстрата Pgp — *in vivo* [9, 10], однако механизм данного межлекарственного взаимодействия не описан. Предполагают, что эффект БСО в подавлении лекарственной устойчивости опосредован изменением уровня внутриклеточного глутатиона [11], при этом самостоятельное влияние БСО на активность Pgp не изучали, что и послужило целью настоящего исследования.

Цель

Цель исследования — оценить влияние БСО на активность и количество белка-транспортёра Pgp в клетках линии Caco-2.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на линии клеток аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2) (ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных», Санкт-Петербург, Россия). Клетки культивировали при 37 °C и 5% содержании CO₂ в инкубаторе WS-189C (World Science, Корея) в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с высоким содержанием глюкозы (4500 мг/л) (Sigma-Aldrich, Германия), с добавлением L-глутамина (4 мМ) (Sigma-Aldrich, Германия), 15% эмбриональной бычьей сыворотки (Sigma-Aldrich, Германия), 100 ЕД/мл и 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина соответственно (Sigma-Aldrich, Германия). Для определения количества Pgp клетки культивировали в 6-луночных планшетах, для оценки трансэпителиального сопротивления и активности Pgp — в специальных трансвелл-системах.

Срок культивирования клеток составил 21 сут, поскольку за это время происходит их спонтанная дифференцировка в энтероцитоподобные клетки, гиперэкспрессирующие Pgp.

В ходе исследования были сформированы следующие экспериментальные группы:

1) контрольная группа — клетки линии Caco-2 инкубировали в питательной среде без добавления тестируемых веществ;

2) контроль ингибирования активности Pgp с оценкой активности и количества белка-транспортёра — клетки линии Caco-2 инкубировали в питательной среде с добавлением классического ингибитора Pgp хинидина (Sigma Aldrich, США) в концентрациях 1, 5, 10, 50, 100 и 500 мкМ в течение 3 ч;

3) оценка влияния БСО на активность и количество Pgp — клетки линии Caco-2 инкубировали с БСО в концентрациях 1, 5, 10, 50, 100 и 500 мкМ в течение 3 ч.

На каждый эксперимент было выполнено 3 повторения (n=3).

Определение количества Pgp выполняли методом вестерн-блот. После окончания экспозиции с БСО и хинидином клетки снимали с лунок раствором трипсин-ЭДТА¹ (Sigma-Aldrich, Германия), трижды промывали раствором фосфатного буфера (BioRad, США) и лизировали в NP40 Cell Lysis Buffer Thermo (Thermo

Fisher Scientific, США) с добавлением смеси ингибиторов протеиназ (Sigma-Aldrich, Германия) в течение 30 мин при +4 °C и постоянном перемешивании из расчёта 10⁷ клеток на 100 мкл буфера. Полученный лизат центрифугировали при 13 000 об./мин в течение 10 мин (AvantiJXN-3, BeckmanCoulter, США).

Белки (30 мкг) подвергали электрофорезу с использованием TGX Stain-Free FastCast Acrylamide Kit (Bio-Rad) в буферной системе Laemmli (BioRad). Перед загрузкой образцы обрабатывали в соответствии с протоколом Bio-Rad. Их смешивали с буфером для образцов Laemmli (Bio-Rad), содержащим 2,5% 2-меркаптоэтанола (Bio-Rad) в соотношении 1:3, инкубировали 5 мин при температуре 70 °C. Гели прогоняли при 100 В в течение 90 мин.

Для определения относительного количества Pgp методом вестерн-блот использовали первичные мышинные поликлональные антитела [PA5-28801 Pgp Monoclonal Antibody (ID12G1), Invitrogen, США] в концентрации 1:200. Визуализацию первичных антител осуществляли с использованием вторичных кроличьих антител [Rabbit anti-Mouse IgG (H+L) Secondary Antibody, HRP, Invitrogen, США] в разведении 1:4000. Белки визуализировали хемилюминесценцией с помощью ChemiDoc XRS+ (Bio-Rad, США). Интенсивность полученных полос (бэндов) анализировали денситометрически с помощью программного обеспечения ImageLab (Bio-Rad, США). Количество Pgp оценивали относительно содержания белка домашнего хозяйства GAPDH [первичные GAPDH Loading Control Monoclonal Antibody (GA1R), DyLight 68, Invitrogen, США, разведение 1:1000, вторичные антитела — вторичные кроличьи антитела к первичным антителам GAPDH — Rabbitanti-Mouse IgG (H+L) Secondary Antibody, HRP, Invitrogen, США, разведение 1:4000].

Определение активности Pgp проводили по проникновению субстрата Pgp (фексофенадина) через билипидную мембрану клеток линии Caco-2 в специальных трансвелл-системах (рис. 1).

Трансвелл-система представлена двумя камерами: апикальной и базолатеральной. Дно апикальной камеры — полупроницаемая мембрана, на которую высевали клетки линии Caco-2 с плотностью 10⁵/см² (или 33 тыс. клеток на 1 ячейку) и культивировали в течение 21 сут.

До и после инкубации клеток с веществами оценивали целостность клеточного монослоя по величине трансэпителиального сопротивления. При его значении выше 500 МОм×см²

¹ ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.

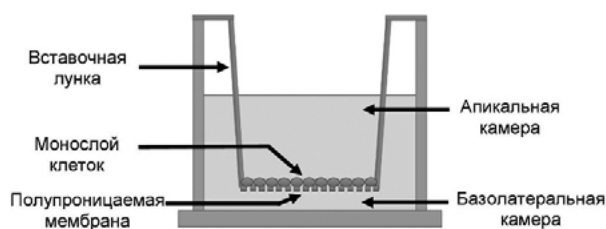


Рис. 1. Структура трансвелл-системы

выполняли транспортные эксперименты. Для этого в лунки трансвелл-системы добавляли питательную среду с БСО или хинидином в тестируемых концентрациях. После окончания инкубации питательную среду заменяли на транспортную среду, представляющую собой раствор Хэнкса (Sigma-Aldrich, Германия) с 25 мМ Хепес (Sigma-Aldrich, Германия) и 1% диметилсульфоксида (ПанЭко, Россия).

Контрольное исследование проводили следующим образом. В апикальную камеру в конечной концентрации добавляли субстрат Pgp — фексофенадин (Sigma-Aldrich, Германия) в конечной концентрации 150 мкМ [12]. Через 1, 2 и 3 ч забирали образцы из базолатеральной камеры для определения концентрации субстрата (a-b транспорт, обусловленный пассивной диффузией, против работы Pgp). В аналогичных трансвелл-системах оценивали транспорт фексофенадина из базолатеральной камеры в апикальную (b-a транспорт, обусловленный пассивной диффузией и функционированием Pgp). Для этого субстрат в той же концентрации добавляли в базолатеральную камеру, а затем через 1, 2 и 3 ч забирали образцы из апикальной камеры для определения концентрации фексофенадина.

Для оценки принадлежности вещества к ингибиторам проводили исследование, в котором в лунки трансвелл-системы добавляли питательную среду с БСО или хинидином (контроль ингибирования) в тестируемых концентрациях в обе камеры (апикальную и базолатеральную) вне зависимости от направления транспорта фексофенадина. Время инкубации составляло 3 ч.

После окончания инкубации питательную среду заменяли на транспортную среду, представляющую собой раствор Хэнкса (Sigma-Aldrich, Германия) с 25 мМ Хепес (Sigma-Aldrich, Германия) и 1% диметилсульфоксида (ПанЭко, Россия).

Транспорт маркерного субстрата рассчитывали по формуле [13]:

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \times \frac{1}{A \times C_0},$$

где P_{app} — коэффициент кажущейся проницаемости (apparent permeability coefficient); dQ/dt — изменение концентрации субстрата в камере-реципиенте за время инкубации; A — площадь полупроницаемой мембраны лунки в трансвелл-системе; C_0 — начальная концентрация субстрата в камере-доноре.

Определение концентрации фексофенадина в транспортной среде проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектированием при длине волны 220 нм. Исследование выполняли на ВЭЖХ-хроматографе «Стайер» (Россия) по оригинальной методике [14]. Полученную пробу транспортной среды (50 мкл), содержащую фексофенадин, разводили в 150 мкл подвижной фазы, и 100 мкл полученного раствора вводили в хроматограф.

При анализе использовали хроматографическую колонку Phenomenex Synergi 4u Polar-RP 80A (250×4,6) (США) с зернением 4 мкм. Температура разделения 45 °С. Скорость потока 1 мл/мин. Состав подвижной фазы: 128 мл ацетонитрила (PanReas AppliChem, Испания), 267,4 мл воды деионизированной, 6,33 мл кислоты уксусной ледяной (PanReas AppliChem, Испания) с добавлением триэтиламина (PanReas AppliChem, Испания) до pH=6,7. Время удерживания фексофенадина в данных условиях составляло 12,8 мин. Количественное определение проводили методом абсолютной калибровки по площади пиков. Аналитический диапазон методики составлял 1,2–57,4 мкмоль/л.

На основе полученных данных рассчитывали концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ StatSoft Statistica 13.0 и Microsoft Excel. Построение графиков и расчёт IC_{50} выполняли с использованием программы GraphPad Prism 8. Для оценки статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ (ANOVA), попарные сравнения выполняли с помощью критерия Ньюмена–Кейлса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе влияния БСО и хинидина на количество Pgp, оценённое методом вестерн-блот, были получены следующие результаты. Инкубация с БСО и хинидином в концентрациях 1–500 мкМ в течение 3 ч не влияла на количество белка-транспортёра в клетках линии Caco-2 (рис. 2).

Таблица 1. Влияние DL-бутионинсульфоксими́на (БСО) на транспорт субстрата Р-гликопротеина (Pgp) фексофенадина через билипидную мембрану клеток Сасо-2 ($M \pm SD$, $n=3$)

Вещество	Концентрация, мкМ	Papp b-a, см/с, $\times 10^{-6}$	Papp a-b, см/с, $\times 10^{-6}$	Papp (b-a)/ Papp (a-b)
Контроль	—	$3,02 \pm 0,12$	$1,11 \pm 0,37$	$2,90 \pm 0,89$
Хининидин	1	$2,92 \pm 0,36$	$1,54 \pm 0,21$	$1,90 \pm 0,05^*$
	5	$2,04 \pm 0,09^*$	$1,29 \pm 0,02$	$1,59 \pm 0,05^*$
	10	$0,94 \pm 0,08^*$	$1,15 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,09^*$
	50	$0,69 \pm 0,16^*$	$1,33 \pm 0,42$	$0,54 \pm 0,05^*$
	100	$0,65 \pm 0,09^*$	$1,31 \pm 0,37$	$0,51 \pm 0,08^*$
	500	$0,63 \pm 0,14^*$	$1,54 \pm 0,79$	$0,45 \pm 0,11^*$
БСО	1	$3,52 \pm 1,01$	$1,27 \pm 0,19$	$2,82 \pm 1,35$
	5	$3,10 \pm 0,71$	$1,39 \pm 0,18$	$2,15 \pm 0,51$
	10	$2,95 \pm 0,21^{\#}$	$1,42 \pm 0,22$	$2,12 \pm 0,47^{\#}$
	50	$1,96 \pm 0,25^{*\#}$	$1,31 \pm 0,32$	$1,53 \pm 0,27^{*\#}$
	100	$1,63 \pm 0,29^{*\#}$	$1,66 \pm 0,25$	$1,00 \pm 0,26^{*\#}$
	500	$1,58 \pm 0,28^{*\#}$	$1,67 \pm 0,17$	$0,96 \pm 0,23^{*\#}$

Примечание: *достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$); $^{\#}$ достоверное отличие от хининидина ($p < 0,05$).

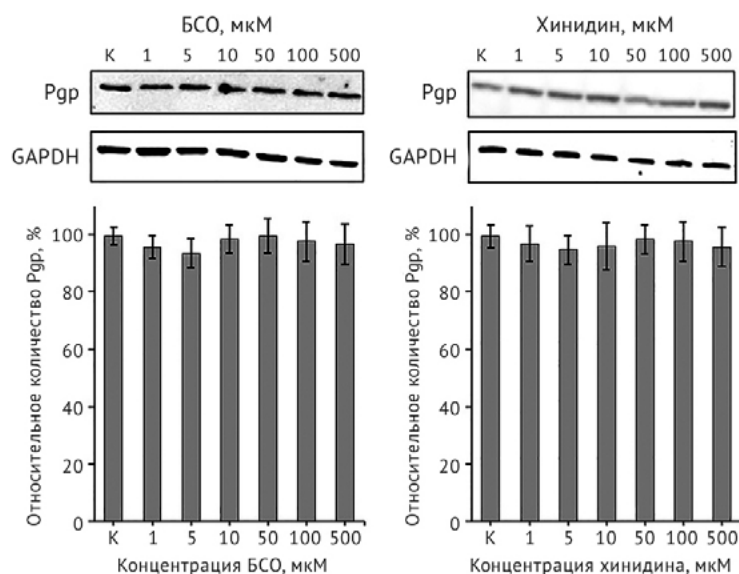


Рис. 2. Относительное количество Р-гликопротеина (Pgp) в клетках линии Сасо-2 при воздействии DL-бутионинсульфоксими́на (БСО) и хининидина в концентрациях 1–500 мкМ в течение 3 ч; К — контроль; GAPDH — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа

Влияние БСО на плотность межклеточных контактов оценивали по величине трансэпителиального сопротивления монослоя клеток. До начала экспериментов сопротивление клеточного монослоя составило $826,5 \pm 45,7$ мОм $\times$ см². После инкубации клеток с тестируемыми веществами данный показатель не изменился и составил $799,5 \pm 26,9$ и $815,3 \pm 26,7$ мОм $\times$ см² ($p > 0,05$) при экспозиции с БСО и хининидином соответственно. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что плотность межклеточных контактов не изменялась при

воздействии БСО в течение 3 ч на клетки линии Сасо-2.

БСО и хининидин оказывали следующее влияние на активность Pgp. БСО в концентрациях 50, 100 и 500 мкМ при инкубации в течение 3 ч снижал коэффициент кажущейся проницаемости b-a (Papp b-a) для фексофенадина на 35,1% ($p=0,049$), 46,0% ($p=0,042$) и 47,7% ($p=0,040$) (табл. 1) и отношения коэффициентов кажущейся проницаемости Papp (b-a)/ Papp (a-b) на 47,2% ($p=0,046$), 65,5% ($p=0,041$) и 66,9% ($p=0,040$) соответственно (см. табл. 1). Данные результаты

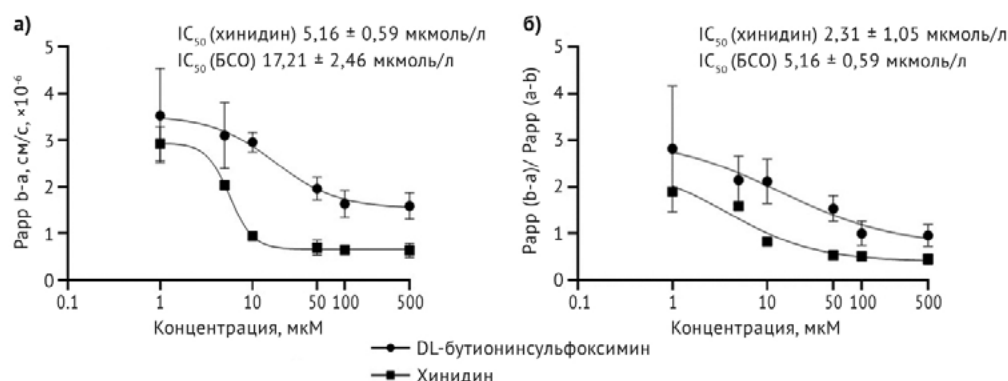


Рис. 3. Изменение коэффициента кажущейся проницаемости b-a (P_{app} b-a, а) и отношения коэффициентов кажущейся проницаемости (P_{app} b-a/ P_{app} a-b, б) фексофенадина под действием DL-бутионинсульфоксидина (БСО) и хинидина в концентрациях 1–500 мкМ; IC_{50} — концентрация полумаксимального ингибирования. Расчёт IC_{50} и построение графиков выполнены с использованием программы GraphPad Prism 8

свидетельствуют о снижении активности белка-транспортёра.

Таким образом, учитывая отсутствие изменений количества Pgr при данном сроке инкубации, полученные результаты доказывают, что БСО является прямым ингибитором активности Pgr за счёт непосредственного взаимодействия с молекулой белка-транспортёра.

Хининдин в концентрациях 5–500 мкМ способствовал снижению P_{app} b-a максимально на 79,1% ($p=0,0002$) при концентрации 500 мкМ. Повышение транспорта a-b и снижение отношения P_{app} (b-a)/ P_{app} (a-b) отмечено при концентрациях хинидина 1–500 мкМ максимально на 38,7% ($p=0,69$) и 84,4% ($p=0,0002$) соответственно при концентрации хинидина 500 мкМ (см. табл. 1).

При концентрациях 10, 50, 100 и 500 мкМ понижение P_{app} b-a и P_{app} (b-a)/ P_{app} (a-b) было в большей степени при инкубации клеток линии Сасо-2 с хинидином по сравнению с БСО (см. табл. 1).

Следует отметить, что хининдин ингибировал активность Pgr в более низких концентрациях по сравнению с БСО: IC_{50} P_{app} b-a фексофенадина для хинидина составила $5,16 \pm 0,59$ мкмоль/л, для БСО — $17,21 \pm 2,46$ мкмоль/л ($p=0,001$) (рис. 3, а), а IC_{50} P_{app} (b-a)/ P_{app} (a-b) $2,31 \pm 1,05$ мкмоль/л для хинидина и $5,16 \pm 0,59$ мкмоль/л для БСО ($p=0,003$) соответственно (рис. 3, б).

Обсуждение

Окислительный стресс — типовой патологический процесс, возникающий в результате дисбаланса между продукцией свободных радикалов и их утилизацией в сторону увеличения образования активных форм кислорода [15]. В настоящее время доказана важная роль окислительного стресса в патогенезе ши-

рокого спектра заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных, бронхолегочных [16], поэтому применение антиоксидантов в их комплексной терапии патогенетически оправданно.

В ряде исследований при изучении влияния окислительного стресса, вызванного воздействием пероксида водорода, на активность и количество Pgr было выявлено индуцирующее действие [17–20].

Однако при моделировании окислительного стресса с помощью ингибитора синтеза глутатиона — БСО — были получены противоречивые результаты в отношении функциональной активности Pgr. Одной из возможных причин полученных данных может быть наличие собственной ингибирующей активности у БСО, что не было изучено и стало целью исследования.

В настоящем исследовании на клетках линии Сасо-2 установлено, что БСО в концентрациях выше 50 мкМ является прямым ингибитором Pgr (снижает активность белка-транспортёра и не изменяет его количество), однако по своей активности уступает классическому ингибитору белка-транспортёра — хинидину.

Согласно общепринятым представлениям, ингибиторы Pgr чаще всего имеют в своей структуре третичный атом азота, являются ароматическими соединениями, алкилированными эфирами или гетероциклами [21].

БСО [2-амино-4-(бутилсульфонимидоил) бутановая кислота] представляет собой производное сульфоксидина, имеет молекулярную массу 222,305 кДа и третичный атом азота в структуре. Следовательно, полученные результаты согласуются с классическими представлениями об ингибиторах Pgr.

Результаты исследования могут иметь практическое значение, например использование БСО в комплексной терапии онкологических

заболеваний, возможно, будет способствовать большему противоопухолевому эффекту, что согласуется с данными литературы [22, 23]. Ингибирующее действие БСО локально в ткани опухолей приведёт к снижению множественной лекарственной устойчивости, опосредованной гиперфункцией Pgp, и повышению эффективности химиотерапии.

Вывод

В ходе настоящего исследования на линии клеток Caco-2 был показан прямой ингибирующий эффект DL-бутионинсульфоксимины, не сопровождающийся изменением его количества.

Участие авторов. Ю.В.А. — культивирование клеток, проведение экспериментов, выполнение вестерн-блота, статистическая обработка результатов; П.Ю.М. — выполнение ВЭЖХ, статистическая обработка результатов; А.В.Щ. — научное руководство исследованием, моделирование и проведение экспериментов, написание текста статьи; Е.Н.Я. — руководство исследованием, редактирование статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных — кандидатов наук МК-1856.2020.7.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Brueck S, Bruckmueller H, Wegner D, Busch D, Martin P, Oswald S, Cascorbi I, Siegmund W. Transcriptional and post-transcriptional regulation of duodenal P-glycoprotein and MRP2 in healthy human subjects after chronic treatment with rifampin and carbamazepine. *Mol Pharm.* 2019;16(9):3823–3830. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00458.
2. Mollazadeh S, Sahebkar A, Hadizadeh F, Behravan J, Arabzadeh S. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors. *Life Sci.* 2018;214:118–123. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.048.
3. Saravanakumar A, Sadighi A, Ryu R, Akhlaghi F. Physicochemical properties, biotransformation, and transport pathways of established and newly approved medications: A systematic review of the top 200 most prescribed drugs vs. the FDA-Approved drugs between 2005 and 2016. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1281–1294. DOI: 10.1007/s40262-019-00750-8.
4. Gottesman MM, Ling V. The molecular basis of multidrug resistance in cancer: The early years of P-glycoprotein research. *FEBS Lett.* 2006;580(4):998–1009. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.12.060.
5. Yano K, Tomono T, Ogihara T. Advances in studies of P-Glycoprotein and its expression regulators. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(1):11–19. DOI: 10.1248/bpb.b17-00725.
6. Pendyala L, Perez R, Weinstein A, Zdanowicz J, Creaven PJ. Effect of glutathione depletion on the cytotoxicity of cisplatin and iproplatin in a human melanoma cell line. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40(1):38–44. DOI: 10.1007/s002800050622.
7. Wartenberg M, Ling FC, Schallenberg M, Bäumer AT, Petrat K, Hescheler J, Sauer H. Down-regulation of intrinsic P-glycoprotein expression in multicellular prostate tumor spheroids by reactive oxygen species. *J Biol Chem.* 2001;276(20):17420–17428. DOI: 10.1074/jbc.M100141200.
8. Hong H, Lu Y, Ji Z, Liu G. Up-regulation of P-glycoprotein expression by glutathione depletion-induced oxidative stress in rat brain microvessel endothelial cells. *J Neurochem.* 2006;98:1465–1473. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03993.x.
9. Vanhoefer U, Cao S, Minderman H, Toth K, Skenderis BS, Slovak ML, Rustum YM. DL-buthionine-(S,R)-sulfoximine potentiates *in vivo* the therapeutic efficacy of doxorubicin against multidrug resistance protein-expressing tumors. *Clin Cancer Res.* 1996;2(12):1961–1968.
10. Gong MQ, Wu C, He XY, Zong JY, Wu JL, Zhuo RX, Cheng SX. Tumor targeting synergistic drug delivery by self-assembled hybrid nanovesicles to overcome drug resistance. *Pharm Res.* 2017;34(1):148–160. DOI: 10.1007/s11095-016-2051-9.
11. Kisara S, Furusawa S, Takayanagi Y, Sasaki K. Effect of glutathione depletion by buthionine sulfoximine on doxorubicin toxicity in mice. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1995;89(3):401–410.
12. Petri N, Tannergren C, Rungstad D, Lennernäs H. Transport characteristics of Fexofenadine in the Caco-2 cell model. *Pharmac Res.* 2004;21(8):1398–1404. DOI: 10.1023/B:PHAM.0000036913.90332.b1.
13. Elsbey R, Surry DD, Smith VN, Gray AJ. Validation and application of Caco-2 assays for the *in vitro* evaluation of development candidate drugs as substrates or inhibitors of P-glycoprotein to support regulatory submissions. *Xenobiotic.* 2008;38:1140–1164. DOI: 10.1080/00498250802050880.
14. Ерохина П.Д., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В., Черных И.В., Попова Н.М., Слепнев А.А., Якушева Е.Н. Изучение влияния прогестерона на активность гликопротеина-P *in vitro*. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2020;28(2):135–142. [Erokhina PD, Abalenikhina YuV, Shchulkin AV, Chernykh IV, Popova NM, Slepnev AA, Yakusheva EN. A study of influence of progesterone on activity of Glycoprotein-P *in vitro*. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(2):135–142. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020282135-142.
15. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants — An overview on their chemistry and influences on health status. *Eur J Med Chem.* 2021;209:112891. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112891.
16. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. 896 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001.
17. Ziemann C, Bürkle A, Kahl GF, Hirsch-Ernst KI. Reactive oxygen species participate in mdrlb mRNA and P-glycoprotein overexpression in primary rat hepatocyte cultures. *Carcinogenesis.* 1999;20(3):407–414. DOI: 10.1093/carcin/20.3.407.
18. Felix RA, Barrand MA. P-glycoprotein expression in rat brain endothelial cells: evidence for regulation by transient oxidative stress. *J Neurochem.* 2002;80(1):64–72. DOI: 10.1046/j.0022-3042.2001.00660.x.
19. Shchulkin AV, Abalenikhina YV, Erokhina PD, Chernykh IV, Yakusheva EN. The role of P-glycoprotein in

decreasing cell membranes permeability during oxidative stress. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;86(2):197–206. DOI: 10.1134/S0006297921020085.

20. Shchulkin AV, Abalenikhina YuV, Seidkulieva AA, Chernykh IV, Yakusheva EN. The effect of oxidative stress on the transport of the P-glycoprotein substrate through the cell monolayer. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2021;15(3):257–269. DOI: 10.1134/S1990747821040103.

21. Poongavanam V, Haider N, Ecker GF. Fingerprint-based in silico models for the prediction of P-gly-

coprotein substrates and inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(18):5388–5395. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.03.045.

22. Lee M, Jo A, Lee S, Kim JB, Chang Y, Nam JY, Cho H, Cho YY, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. 3-Bromopyruvate and buthionine sulfoximine effectively kill anoikis-resistant hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174271. DOI: 10.1371/journal.pone.0174271.

23. Du M, Zhang L, Scorsone KA, Woodfield SE, Zage PE. Nifurtimox is effective against neural tumor cells and is synergistic with Buthionine Sulfoximine. *Sci Rep*. 2016;6:27458. DOI: 10.1038/srep27458.

Сведения об авторах

Абаленихина Юлия Владимировна, канд. биол. наук, доц., каф. биологической химии с курсом КЛД ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия; abalenikhina88@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0427-0967>

Мыльников Павел Юрьевич, аспирант, каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия; pavelmylnikov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

Щулькин Алексей Владимирович, докт. мед. наук, проф., каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия; alekseyshulkin@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Якушева Елена Николаевна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский ГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия; enya.rzn@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Author details

Yulia V. Abalenikhina, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Biological Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; abalenikhina88@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0427-0967>

Pavel Yu. Mylnikov, PhD-Student, Depart. of Pharmacology with a Course of Pharmacy, Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; pavelmylnikov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

Alexey V. Shchulkin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Pharmacology with a Course of Pharmacy, Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; alekseyshulkin@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Elena N. Yakusheva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart. of Pharmacology with a Course of Pharmacy, Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; enya.rzn@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Влияние фотопериода на серотонинергическую систему вилочковой железы и его роль в реализации эффектов экзогенного мелатонина

Е.М. Лузикова*, В.Е. Сергеева, А.В. Московский,
П.В. Сергеев, И.А. Лукачев, О.И. Московская

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,
г. Чебоксары, Россия

Реферат

Актуальность. Считалось, что функционирование иммунных органов фотонезависимо, но существует ряд работ, свидетельствующих о влиянии сдвига фотопериода на работу иммунных органов. Мы предположили, что отсутствие фотопериода при постоянном освещении или постоянном затемнении повлияет на серотонинергическую систему вилочковой железы (тимуса), а также на направление и интенсивность воздействия мелатонина.

Цель. Изучение серотонин-содержащих клеток тимуса в условиях экспериментального десинхроноза и роль фотопериода в реализации эффектов экзогенного мелатонина.

Материал и методы исследования. Проведено сравнительное исследование серотонин-содержащих клеток тимуса 8-недельных крыс линии Wistar, которые были разделены на шесть групп: первую и вторую группы содержали в условиях естественного фотопериода, третью и четвертую — в условиях постоянного затемнения, пятую и шестую группы — в условиях постоянного освещения в течение 4 нед. Мелатонин *ad libitum* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой в течение 4 нед получали животные второй, четвертой и шестой групп. Для определения уровня серотонина в клетках использовали моноклональные антитела к 5-НТ. Выводы о содержании серотонина в клетках делали путём измерения оптической плотности вещества в 100 клетках по каждому животному с помощью программы SigmaScan Pro5. Описательная статистическая обработка произведена с использованием программы Statistica 17. Полученные данные по каждой группе животных усредняли, вычисляли стандартную ошибку и стандартное отклонение.

Результаты. Искусственное затемнение снижает содержание серотонина в 5-НТ-иммунореактивных клетках коркового вещества в 2,4 раза ($p=0,001$), а постоянное освещение увеличивает этот показатель в 1,9 раза ($p=0,001$). При введении мелатонина животным, находившимся в затемнённых условиях в течение 4 нед, оптическая плотность серотонина возрастает в 3,6 раза ($p<0,0001$). Введение мелатонина животным, находившимся в условиях постоянного освещения, приводит к увеличению оптической плотности серотонина в клетках диффузной эндокринной системы на границе коркового и мозгового вещества долек в 1,5 раза ($p=0,002$).

Вывод. Клетки диффузной эндокринной системы тимуса чувствительны к изменению фотопериода, а введение мелатонина оказывает разнонаправленное действие на количество и оптическую плотность серотонина в разных световых условиях.

Ключевые слова: мелатонин, тимус, серотонин, фотопериод.

Для цитирования: Лузикова Е.М., Сергеева В.Е., Московский А.В., Сергеев П.В., Лукачев И.А., Московская О.И. Влияние фотопериода на серотонинергическую систему вилочковой железы и его роль в реализации эффектов экзогенного мелатонина. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):788–796. DOI: 10.17816/KMJ2022-788.

*Для переписки: nema76@mail.ru

Поступила 24.10.2021; принята в печать 04.02.2022;
опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: nema76@mail.ru

Submitted 24.10.2021; accepted 04.02.2022;
published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-788

The effect of the photoperiod on the serotonergic system of the thymus and its role in the implementation of the effects of exogenous melatonin

E.M. Luzikova*, V.E. Sergeeva, A.V. Moskovsky, P.V. Sergeev, I.A. Lukachev, O.I. Moskovskaya
Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

Abstract

Background. It was believed that the functioning of the immune organs is photoindependent, but there are a number of works that testify to the effect of the photoperiod shift on the functioning of the immune organs. We hypothesized that the absence of a photoperiod under constant light or constant dark would affect the serotonergic system of the thymus gland, as well as the direction and intensity of melatonin exposure.

Aim. Study of serotonin-containing thymus cells under conditions of experimental desynchronization and the role of the photoperiod in the realization of the effects of exogenous melatonin.

Material and methods. A comparative study of serotonin-containing thymus cells of 8-week-old Wistar rats, which were divided into 6 groups, was carried out. The first and second groups were kept under conditions of natural photoperiod, the third and fourth — in conditions of constant darkening, the fifth and sixth groups — in conditions of constant illumination within 4 weeks. Melatonin ad libitum at a concentration of 4 mg/l with water was received by animals of the second, fourth and sixth groups for 4 weeks. To determine the level of serotonin in cells, monoclonal antibodies to 5-HT were used. Conclusions about the serotonin content in the cells were made by measuring the optical density of the substance in 100 cells for each animal using the SigmaScan Pro5 program. Descriptive statistical processing was performed using the Statistica 17 program. The data obtained for each group of animals were averaged, the standard error and standard deviation were calculated.

Results. Artificial darkening reduced the serotonin content in 5-HT-immunoreactive cells of the cortical substance by 2.4 times ($p=0.001$), and constant illumination increased this indicator by 1.9 times ($p=0.001$). When melatonin was administered to animals kept in dark conditions for 4 weeks, the optical density of serotonin increased by 3.6 times ($p<0.0001$). Administration of melatonin to animals under constant illumination led to an increase in the optical density of serotonin in the cells of the diffuse endocrine system at the border of the cortex and medulla of the lobules by 1.5 times ($p=0.002$).

Conclusion. The cells of the diffuse endocrine system of the thymus are sensitive to changes in the photoperiod, and the introduction of melatonin has a multidirectional effect on the amount and optical density of serotonin under different light conditions.

Keywords: melatonin, thymus, serotonin, photoperiod.

For citation: Luzikova EM, Sergeeva VE, Moskovsky AV, Sergeev PV, Lukachev IA, Moskovskaya OI. The effect of the photoperiod on the serotonergic system of the thymus and its role in the implementation of the effects of exogenous melatonin. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):788–796. DOI: 10.17816/KMJ2022-788.

Актуальность

Исследование влияния световых режимов на функционирование иммунной системы чрезвычайно актуально. Человек создал ноосферу, в которой многие древние биологические механизмы нарушаются, например естественная смена дня и ночи. Круглосуточное освещение, ночные дежурства, клубный образ жизни — всё это вызывает изменения на клеточном уровне [1]. Нарушение циркадных ритмов приводит к повышению риска развития опухолей [2, 3], снижению регенеративной активности [4, 5], иммуносупрессии [6, 7], ожирению [8], быстрому старению организма [9, 10], а также к нарушению психоэмоционального статуса [11–13].

Вилочковая железа (тимус) — первичный лимфоидный орган, ответственный за созревание Т-лимфоцитов, которое регулируется эндокринными и паракринными механизмами.

Цитохимически выделяют три различных популяции эндокринных клеток тимуса: аргентафинные, аргирофильные и биоамин-содержащие клетки [14]. Эти клетки служат частью периферического звена диффузной эндокринной системы (ДЭС), к которому относят клетки, расположенные на границе коркового и мозгового вещества дольки тимуса и проявляющие свойства местных серотонин-продуцентов, а также стромальные клетки коркового вещества долек вилочковой железы, обладающие серотонин-поглощающими свойствами и создающие биоаминное микроокружение лимфоцитов тимуса [15, 16].

Граница коркового и мозгового вещества долек тимуса (кортико-медуллярная зона) содержит серотонин-позитивные клетки в один-два ряда. В люминесцентно-гистохимических исследованиях тимуса 1970–2000-х годов показа-

но, что в клетках, расположенных на границе коркового и мозгового вещества долек, содержатся катехоламины, серотонин, гистамин. Известно, что клетки кортико-медуллярной зоны проявляют свойства местных биоаминопредшественников и сочетают в себе свойства макрофагов и клеток APUD-серии¹ [17–19].

В эксперименте с введением вегетотропных веществ было установлено, что гранулярные люминесцирующие клетки коркового вещества долек и тимоцитарная паренхима обладают аминоклопотительными свойствами [17, 20] и способностью связывать нейромедиаторы. Связывание серотонина может происходить на поверхности кортико-медуллярных, субкапсулярных макрофагов и тучных клеток с помощью мембранных фосфолипидов. Обратный захват серотонина из межклеточного вещества возможен с помощью моноаминового переносчика 5-НТТ (SERT), находящегося в плазматической мембране макрофагов, дендритных и тучных клеток [21]. Транспортёр серотонина сначала связывает ион натрия, затем серотонин, а затем ион хлорида, таким образом, благодаря мембранному потенциалу он может переворачиваться внутри клетки, освобождая все ранее связанные элементы. Сразу после высвобождения серотонина в цитоплазме ион калия связывается с переносчиком, который может переключаться обратно, возвращаясь в своё активное состояние [22].

Тимус крысы содержит все компоненты серотонинергической системы: серотонин-продуцирующие клетки, серотонин-поглощающие клетки, рецепторы, ферменты синтеза и мембранные транспортёры. Экспрессия рецепторов предполагает возможность прямого влияния серотонина на развитие и функционирование вилочковой железы [16, 23].

Ранее считали, что серотонинергическая система тимуса фотонезависима, как и всё периферическое звено ДЭС, но ряд исследований [9, 10, 24–26] опровергает это утверждение. Среди исследований, посвящённых влиянию сдвига фотопериода на иммунные органы, есть работы, показывающие различия в воздействии мелатонина на показатели клеточного иммунитета при нормальном фотопериоде и непрерывном освещении [25]. Мы предположили, что отсутствие фотопериода при постоянном освещении или постоянном затемнении повлияет на

серотонинергическую систему тимуса, а также на направление и интенсивность воздействия мелатонина.

Цель

Целью нашего исследования было изучение влияния фотопериода на серотонинергическую систему тимуса и его роль в реализации эффектов экзогенного мелатонина.

Задачи исследования: определить количество серотонин-позитивных клеток тимуса и содержание серотонина в них в условиях отсутствия фотопериода, в условиях постоянного освещения (исключение выработки эндогенного мелатонина) и при введении мелатонина в вышеуказанных условиях.

Материал и методы исследования

В эксперименте использованы крысы-самцы линии Wistar (n=60) в возрасте 8 нед с массой тела 150–200 г. Животные были разделены на шесть групп по 10 крыс (табл. 1): первую и вторую группы содержали в условиях естественного фотопериода, третью и четвёртую — в условиях постоянного затемнения, пятую и шестую группы — в условиях постоянного освещения в течение 4 нед. Мелатонин получали животные второй, четвёртой и шестой групп в форме препарата мелаксен *ad libitum* в концентрации 4 мг/л с питьевой водой в течение 4 нед. Данные о морфологической реакции серотонинергической системы тимуса на изменение световых условий получали, сравнивая первую, вторую и третью группы. Данные о различиях в реакции серотонин-содержащих клеток на поступление мелатонина в организм в разных световых условиях получали, сравнивая первую, вторую, третью и четвёртую, пятую и шестую группы.

Экспериментальные исследования осуществляли в соответствии с протоколом, утверждённым этическим комитетом ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» от 01.03.2013.

Мелатонин вводили перорально [(мелаксен, Unipharm, Inc., США) *ad libitum* в концентрации 4 мг/л с питьевой в течение 4 нед], поскольку он легко проникает через кишечный и гематоэнцефалический барьеры, после экзогенного введения присутствует в крови и мозге в высоких концентрациях [27].

Тимус у животных извлекали после удущающего действия диоксида углерода на 28-е сутки эксперимента во второй половине дня (15:00–17:00) и фиксировали в 10% формалине с последующей заливкой в парафин для обще-

¹ APUD-система [Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (cells)] — совокупность эндокринных клеток, секретирующих пептидные гормоны и расположенных в различных органах.

Таблица 1. Дизайн экспериментального исследования влияния фотопериода и мелатонина на серотонин-содержащие клетки тимуса

Условия эксперимента	Естественные условия освещения		Постоянное затемнение		Постоянное освещение	
	Группы экспериментальных мышей					
	Первая	Вторая	Третья	Четвёртая	Пятая	Шестая
Продолжительность светового дня, ч	8–9	8–9	—	—	24	24
Освещённость утром, лк	50–150	50–150	0–0,5		55	
Освещённость пасмурным днём, лк	до 500	до 500				
Освещённость ясным днём, лк	до 1000	до 1000				
Освещённость вечером, лк	100–200	100–200				
Концентрация мелатонина в питьевой воде «Сестрица», мг/л	—	4	—	4	—	4
Физиологическая доза для крысы без учёта 15% усвояемости, мг	—	0,01	—	0,01	—	0,01
Доза для крысы с учётом 15% усвояемости, мг	—	0,09	—	0,09	—	0,09

гистологических и иммунологических методов исследования. Производили депарафинизацию препаратов в ксилоле и регидратацию в спиртах снижающейся концентрации с последующей промывкой в дистиллированной воде 5 мин. Затем блокировали эндогенную пероксидазу в 3% водном растворе перекиси водорода 10 мин при комнатной температуре. Затем промывали в дистиллированной воде 4 мин и переносили стекла в 0,01 М фосфатно-солевой буфер (рН=7,4) на 7 мин.

Инкубацию производили в 5% растворе бычьего сывороточного альбумина, фракция V по Кону (Serva, Германия, Fluka, США) на фосфатно-солевом буфере — 10 мин при комнатной температуре. Затем удаление бычьего сывороточного альбумина без промывки, инкубация с первичными моноклональными антителами (клон 5-НТ-Н209, DAKO, Дания) 30 мин, во влажной камере при 38 °С, с последующей промывкой в фосфатно-солевом буфере 7 мин. Инкубацию осуществляли с вторичными биотинизированными антителами из набора LSAB2 (Dako, Дания) с добавкой 1–2% нормальной сыворотки крысы в течение 30 мин при комнатной температуре, затем осуществляли промывку в фосфатно-солевом буфере 7 мин. Инкубация со стрептавидин-пероксидазой из набора LSAB2 (Dako, Дания) длилась 15 мин при комнатной температуре. Производили промывку в фосфатно-солевом буфере (5 мин) и в заключение инкубацию с раствором 3,3-диаминобензидинтетрагидрохлорида («DAB+», Dako, Дания) под визуальным контролем (3 мин), промывку в дистиллированной воде 5 мин [28].

Иммуноцитохимическую реакцию на серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) использовали для выявления серотонина в клетках, способных синтезировать или накапливать этот моноамин [22], в частности в клетках стромы и паренхимы тимуса [24]. Подсчёт клеток был произведён с использованием программы SigmaScan Pro5 и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 при увеличении $\times 400$. Выводы о содержании серотонина в клетках делали путём измерения оптической плотности вещества в 100 клетках по каждому животному с помощью программы SigmaScan Pro5.

Описательная статистическая обработка произведена с использованием программы Statistica 17 (США). Данные по экспрессии белков-маркёров по каждой группе животных усредняли и вычисляли стандартную ошибку и стандартное отклонение.

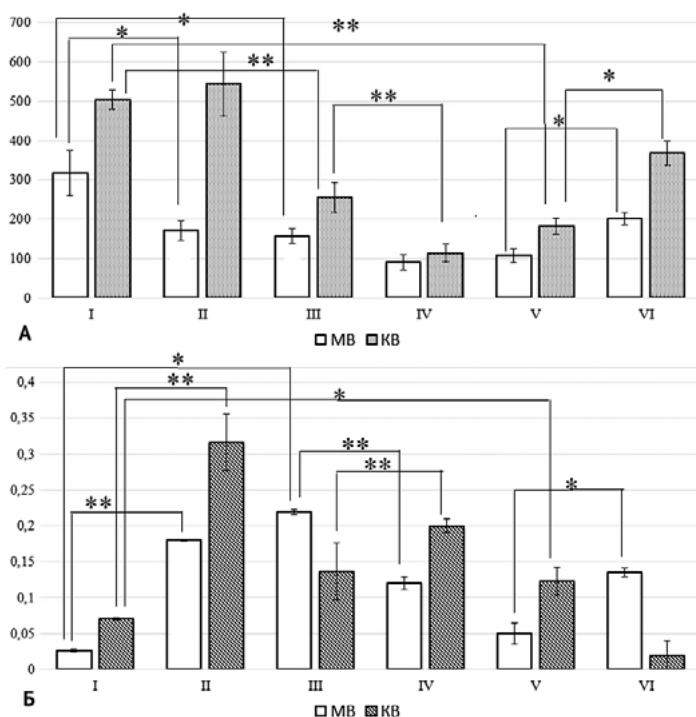
Результаты

В тимусе контрольных животных (первая экспериментальная группа) серотонин-позитивные клетки выявлены в корковом и мозговом веществе долек, а также на границе коркового и мозгового вещества долек тимуса. На микропрепаратах, обработанных моноклональными антителами к 5-НТ, позитивную реакцию дают плазма крови, эндотелий сосудов и тучные клетки. Серотонин-содержащие клетки ДЭС на границе коркового и мозгового вещества долек тимуса немногочисленны, расположены небольшими группами, среднее их количество $7,29 \pm 1,2$ в 1 мм². Средняя оптическая плотность серотонина в них $0,27 \pm 0,01$, а средняя оптичес-

Таблица 2. Количество и оптическая плотность серотонин-позитивных клеток коркового вещества (ККВ), границы клеток коркового и мозгового вещества (КМВ) долек тимуса в условиях искусственного десинхрониза и введения мелатонина

Показатель	Группы					
	Первая	Вторая	Третья	Четвёртая	Пятая	Шестая
Количество ККВ	1,7±0,92	3,42±0,6 p=0,000003•	3,7±1,4	1,9±0,4 p=0,0006••	2,5±1,2	3,2±0,6
Оптическая плотность серотонина в ККВ	0,15±0,02	0,28±0,07 p=0,001•	0,06±0,08 p=0,000000•1	0,24±0,07 p=0,014••	0,09±0,04	0,29±0,01 p=0,0000001•••
Количество КМВ	7,29±1,2	11,25±1,6	5,21±0,96	6,25±0,75	5,44±0,73	14,7±1,0
Оптическая плотность серотонина в КМВ	0,27±0,01	0,4±0,007 p=0,000001•	0,27±0,004	0,31±0,003 p=0,031••	0,37±0,007 p=0,023•	0,54±0,01 p=0,000005 •••
Оптическая плотность серотонина в микроокружении КМВ	0,05±0,004	0,04±0,002•	0,06±0,01	0,08±0,003 p=0,000023••	0,05±0,002	0,16±0,001 p=0,026•••

Примечание. Статистическую значимость исследовали в сравнении: • — с первой группой; •• — с третьей группой; ••• — с пятой группой. Подсчёт проводили в участках препарата площадью 13,5 мм².



ская плотность серотонина в межклеточном веществе вокруг исследуемых клеток достигает 0,05±0,004.

По результатам наших исследований, искусственное затемнение (третья экспериментальная группа) не приводит к достоверным изменениям количества серотонин-позитивных клеток границы коркового и мозгового вещества и в корковом веществе тимусных долек. Оптическая плотность серотонина снижается в нейроэндокринных клетках коркового веще-

ства 2,4 раза (p=0,001), а в кортико-медуллярных нейроэндокринных клетках содержание серотонина не меняется (табл. 2). Одновременно происходят уменьшение количества лимфоцитов в корковом и мозговом веществе долек и увеличение содержания серотонина в лимфоцитах коркового вещества (рис. 1).

Постоянное освещение (пятая экспериментальная группа) не приводит к достоверным изменениям количества и оптической плотности серотонина клеток ДЭС коркового вещества

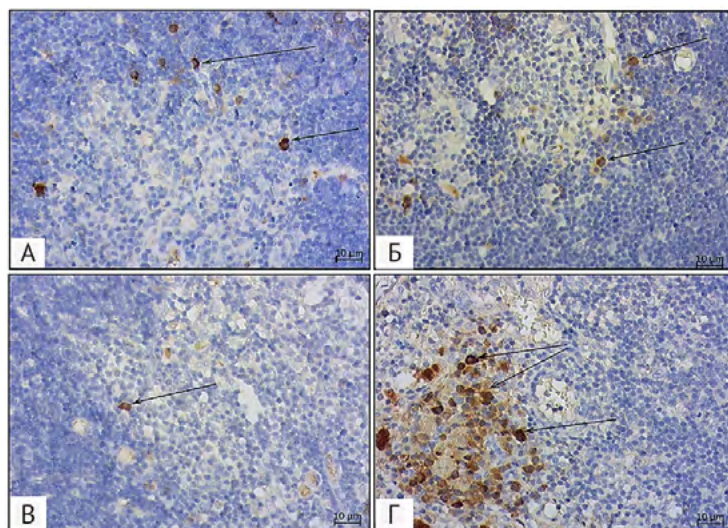


Рис. 2. Серотонин-позитивные клетки (стрелки) на границе коркового и мозгового вещества долек тимуса животных, содержавшихся 4 нед в темноте (А), содержавшихся при постоянном освещении (В) и получавших мелатонин в условиях отсутствия света (Б) и при постоянном освещении (Г). Иммуногистохимическая реакция на серотонин с использованием моноклональных антител (клон 5-НТ-Н209, ДАКО, Дания). Объектив 40, окуляр 10

долек тимуса, но вызывает увеличение оптической плотности серотонина в клетках ДЭС на границе коркового и мозгового вещества долек в 1,4 раза (см. табл. 2.). Уровень серотонина в лимфоцитах мозгового вещества долек имеет тенденцию к увеличению, а в лимфоцитах коркового вещества повышается (см. рис. 1). Одновременно происходит снижение количества лимфоцитов как в корковом, так и в мозговом веществе долек (см. рис. 1).

При ежедневном поступлении мелатонина перорально с водой в организм крыс, находившихся в условиях естественного освещения (вторая экспериментальная группа), происходило увеличение оптической плотности серотонин-позитивных клеток ДЭС коркового вещества долек в 1,9 раза ($p=0,002$), а их количество увеличивалось в 2 раза ($p=0,004$). Оптическая плотность серотонина в клетках на границе коркового и мозгового вещества повышалась в 1,5 раза, а в их микроокружении значимых изменений не было (см. табл. 2). Содержание серотонина в лимфоцитах коркового и мозгового вещества долек возрастало, но количество лимфоцитов в мозговом веществе снижалось, а в корковом веществе значительно не менялось.

При введении мелатонина животным, находившимся в условиях затемнения (четвертая экспериментальная группа), количество серотонин-содержащих клеток ДЭС коркового вещества долек снижалось в 2 раза ($p=0,02$), а оптическая плотность серотонина в них резко возрастало в 3,6 раза ($p=0,0005$). В нейроэндокринных клетках, расположенных на границе

коркового и мозгового вещества долек и в их микроокружении, оптическая плотность серотонина возрастала в 1,2 и 1,3 раза соответственно (см. табл. 2.). Введение мелатонина снижает уровень серотонина в лимфоцитах мозгового вещества и повышает в лимфоцитах коркового вещества (см. рис. 1). Количество лимфоцитов в корковом и мозговом веществе тимуса снижается по сравнению с контрольными показателями и по сравнению с соответствующими показателями у животных, содержавшихся в условиях искусственного затемнения.

Введение мелатонина животным, находившимся в условиях постоянного освещения (шестая экспериментальная группа), приводит к увеличению количества амин-продуцирующих клеток на границе коркового и мозгового вещества долек в 2,7 раза ($p=0,007$) и оптической плотности серотонина в них в 1,5 раза ($p=0,002$; см. табл. 2). Количество серотонин-позитивных клеток коркового вещества долек достоверно не меняется, а оптическая плотность серотонина в них увеличивается в 3 раза ($p=0,003$; см. рис. 1). Количество лимфоцитов в корковом и в мозговом веществе долек увеличивается, оптическая плотность серотонина в лимфоцитах мозгового вещества увеличивается (рис. 2), а в лимфоцитах коркового вещества снижается.

Обсуждение

В условиях отсутствия света достоверных изменений в серотонин-продуцирующих кортико-медуллярных клетках ДЭС не выявлено, а постоянное освещение усиливает синтез

серотонина в них. В клетках ДЭС коркового вещества обратная тенденция: отсутствие света вызывает снижение оптической плотности серотонина, а постоянное освещение не приводит к достоверным изменениям содержания серотонина в вышеназванных клетках. При постоянном освещении уровень серотонина и в аминокпродуцирующих клетках границы коркового и мозгового вещества долек, и в аминокпоглощающих лимфоцитах повышается, так как, возможно, нарушается превращение серотонина в мелатонин.

В исследованиях, где животные были помещены в условия со смещением фотопериода в сторону длинного светового дня, зарегистрировано уменьшение секреции экстрапинеального мелатонина в тимусе, что соотносится с нашими данными [25]. При постоянном затемнении уровень серотонина в клетках коркового вещества долек снижается. Причиной этого могло бы быть усиление экзоцитоза серотонина вышеназванными клетками, но в микроокружении клеток ДЭС коркового вещества уровень серотонина значимо не меняется (см. табл. 2). Следовательно, либо снижается поглощение серотонина, либо усиливается превращение серотонина в мелатонин.

Отсутствие фотопериода (постоянное освещение и постоянное затемнение) приводит к увеличению оптической плотности серотонина в лимфоцитах коркового вещества и уменьшению количества лимфоцитов. Известно, что повышенный уровень серотонина и сниженный уровень мелатонина в лимфоидных тканях сопровождаются снижением пролиферации и активацией апоптоза лимфоцитов [25]. Возможно, что фотопериод модулирует работу серотонинергической системы тимуса, регулируя экспрессию серотониновых рецепторов, так же как модулирует экспрессию мелатониновых рецепторов [29] путём изменения содержания серотонина в тканях.

Введение экзогенного мелатонина в условиях естественной смены дневного и ночного освещения приводит к усилению продукции серотонина нейроэндокринными клетками на границе коркового и мозгового вещества долек и поглощения серотонина тимоцитарной паренхимой и нейроэндокринными клетками коркового вещества. Экзогенный мелатонин, поступающий в организм при постоянном затемнении, стимулирует продукцию серотонина клетками кортико-медуллярных зон тимусных долек, одновременно повышается содержание серотонина в их микроокружении, свидетельствующее об активной секреции серотонина.

Увеличение оптической плотности серотонина клетками ДЭС и лимфоцитами коркового вещества долек тимуса может свидетельствовать об активации поглощения серотонина.

Мелатонин, поступающий в организм при постоянном освещении, также стимулирует синтез серотонина в клетках ДЭС кортико-медуллярной зоны долек, одновременно увеличивается содержание серотонина в серотонин-поглощающих клетках ДЭС и тимоцитах коркового вещества. Таким образом, серотонинергическая система тимуса фотозависима.

Продукция серотонина в аминокпродуцирующих клетках ДЭС границы коркового и мозгового вещества долек в условиях отсутствия фотопериода достоверно не изменяется, но подавляются серотонин-поглощительные свойства клеток ДЭС коркового вещества долек тимуса.

Условия постоянного освещения не меняют серотонин-поглощительные свойства клеток ДЭС коркового вещества вилочковой железы, но усиливают накопление серотонина в аминокпродуцирующих клетках границы коркового и мозгового вещества долек тимуса.

Независимо от фотопериода экзогенный мелатонин повышает содержание серотонина в клетках ДЭС тимуса, что более выражено в условиях постоянного освещения.

Наши результаты вносят вклад в изучение фотозависимых клеточных механизмов функционирования иммунных органов, и их следует учитывать при использовании мелатонина для коррекции иммунных и эндокринных нарушений, возникающих при изменении фотопериода. Также результаты наших исследований можно применять в иммуностимулирующей и геропротективной терапии. Они могут быть использованы при разработке методов, позволяющих замедлить возрастную инволюцию лимфоидных органов.

Вывод

Наши исследования показали, что клетки диффузной эндокринной системы вилочковой железы (тимуса) чувствительны к изменению фотопериода, а введение мелатонина оказывает разнонаправленное действие на количество и оптическую плотность серотонина в разных световых условиях.

Участие авторов. Е.М.Л. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста; В.Е.С. — концепция и дизайн исследования; А.В.М. — анализ и интерпретация данных; П.В.С. и И.А.Л. — сбор и обра-

ботка материала, статистическая обработка данных; О.И.М. — сбор и обработка материала.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген. *Успехи физиологических наук*. 2012;43(3):82–100. [Arushanian EB, Beier EV. Pineal hormone melatonin is an universal adaptogenic agent. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2012;43(3):82–100. (In Russ.)] EDN: PCPCWD.
2. National Toxicology Program. NTP Cancer Hazard Assessment Report on Night Shift Work and Light at Night. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 2021. DOI: 10.22427/NTP-CHR-NSWLAN.
3. Lai KY, Sarkar C, Ni MY, Cheung LWT, Gallacher J, Webster C. Exposure to light at night (LAN) and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis Affiliations expand. *Sci Total Environ*. 2021;762:143159. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143159.
4. Depner CM, Rice JD, Tussey EJ, Eckel RH, Bergman BC, Higgins JA, Melanson EL, Kohrt WM, Wright Jr KP, Swanson CM. Randomized controlled trial. *Bone*. 2021;152:116096. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116096.
5. Aasar HE, Rashed L, Sadik AE, Amer R, Emam H. The role of the adipose tissue-derived mesenchymal stem cells enriched with melatonin on pancreatic cellular regeneration. *Folia Morphol (Warsz)*. 2021 Sep 21. Epub ahead of print. DOI: 10.5603/FM.a2021.0093.
6. Uthaiwat P, Priprem A, Chio-Srichan S, Settassatian C, Lee Y, Mahakunakorn P, Boonsiri P, Leelayuwat C, Tippayawat P, Puthongking P, Daduang J. Oral administration of melatonin or succinyl melatonin niosome gel benefits 5-FU-induced small intestinal mucositis treatment in mice. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(5):200. DOI: 10.1208/s12249-021-01941-y.
7. Mańka S, Majewska E. Immunoregulatory action of melatonin. The mechanism of action and the effect on inflammatory cells. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70:1059–1067. DOI: 10.5604/17322693.1221001.
8. Louis F, Sowa Y, Kitano S, Matsusaki M. High-throughput drug screening models of mature adipose tissues which replicate the physiology of patients' Body Mass Index (BMI). *Bioact Mater*. 2021;7:227–241. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.020.
9. Guo Q, Wang Z, Dong Y, Cao J, Chen Y. Pharmacological advantages of melatonin in immunosenescence by improving activity of T lymphocytes. *J Biomed Res*. 2016;30(4):314–321. DOI: 10.7555/JBR.30.2016K0010.
10. Paltsev MA, Polyakova VO, Kvetnoy IM, Anderson G, Kvetnaia TV, Linkova NS, Paltseva EM, Rubino R, De Cosmo S, De Cata A, Mazzocchi G. Morphofunctional and signaling molecules overlap of the pineal gland and thymus: role and significance in aging. *Oncotarget*. 2016;7(11):11972–11983. DOI: 10.18632/oncotarget.7863.
11. Green NH, Jackson CR, Iwamoto H, Tackenberg MC, McMahon DG. Photoperiod programs dorsal raphe serotonergic neurons and affective behaviors. *Curr Biol*. 2015;25(10):1389–1394. DOI: 10.1016/j.cub.2015.03.050.
12. Aguglia A, Borsotti A, Cuniberti F, Serafini G, Amore M, Maina G. The influence of sunlight exposure on hospitalization in emergency psychiatry. *Chronobiol Int*. 2017;34(10):1413–1422. DOI: 10.1080/07420528.2017.1374286.
13. Domínguez-López S, Mahar I, Bambico FR, Labonté B, Ochoa-Sánchez R, Leyton M, Gobbi G. Short-term effects of melatonin and pinealectomy on serotonergic neuronal activity across the light-dark cycle. *J Psychopharmacol*. 2012;26(6):830–844. DOI: 10.1177/0269881111408460.
14. Mishra UK. Cytochemical identification of endocrine thymus of chicken in relation to aging. *Vet Res Forum*. 2013;4(3):137–143. PMID: 25653787.
15. Сергеева В.Е., Гордова В.С., Павлова О.В., Смородченко А.Т. Вклад научной школы профессора Дины Семёновны Гордон в изучении морфологии и функций тимуса. *Acta medica Eurasica*. 2019;(2):52–63. [Sergeeva VE, Gordova VS, Pavlova OV, Smorodchenko AT. The contribution of professor Dina Semyonovna Gordon's scientific school to studying thymic morphology and functions (scientific-historical overview). *Acta medica Eurasica*. 2019;(2):52–63. (In Russ.)] EDN: DYBVHV.
16. Сергеева В.Е., Гордон Д.С. Люминесцентно-гистохимическая характеристика ранней реакции моноаминсодержащих структур тимуса на антигенные воздействия. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та; 1992. 352 с. [Sergeeva VE, Gordon DS. *Lyuminescentno-gistokhimicheskaya kharakteristika ranney monoaminsoderzhashchikh struktur timusa na antigennye vozdeystviya*. (Luminescent-histochemical characteristics of the early reaction of the monoamine-containing structure of the thymus to antigenic effects.) Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta; 1992. 352 p. (In Russ.)]
17. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. *Нейромедиаторы лимфоидных органов*. Л.: Наука; 1982. 128 с. [Gordon DS, Sergeeva VE, Zelenova IG. *Neyromediatory limfoidnykh organov*. (Neurotransmitters of lymphoid organs.) L.: Nauka; 1982. 128 p. (In Russ.)]
18. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Смородченко А.Т., Кириллов Н.А., Петрова Т.Л., Олангин О.И., Спирин И.В. Идентификация люминесцирующих гранулярных клеток тимуса с дендритными макрофагами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001;132(7):118–120. [Gordon DS, Sergeeva VE, Smorodchenko AT, Kirillov NA, Petrova TL, Olangin OI, Spirin IV. Fluorescent granular cells of the thymus can be identified as dendritic macrophages *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2001;132(7):118–120. (In Russ.)] EDN: VMDPPS.
19. Сергеева В.Е., Смородченко А.Т., Спирин И.В. Нейромедиаторное биоаминное обеспечение структур тимуса и лимфатических узлов при воздействии соматотропным гормоном. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;129(5):591–593. [Sergeeva VE, Smorodchenko AT, Spirin IV. Neurotransmitter bioamine supply of thymic and lymph node structures during treatment with somatotrophic hormone. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2000;129(5):591–593. (In Russ.)]
20. Сергеева В.Е., Гунин А.Г., Гордон Д.С. Сочетание свойств макрофагов и клеток APUD-серии в моноамин-содержащих премедуллярных клетках тимусной дольки. *Морфология*. 1994;(1–3):159–162. [Sergeeva VE, Gunin AG, Gordon DS. Combination of macrophages and apud series cell characteristics in monoamine-containing premedullary cells of thymus lobule. *Morphology*. 1994;(1–3):159–162. (In Russ.)] EDN: SXNRQH.
21. D'Ascola A, Bruschetta G, Zanghi G, Campo S, Medica P, Campana S, Ferlazzo G, Gibbs BF, Ferlazzo AM. Changes in plasma 5-HT levels and equine leukocyte SERT expression in response to treadmill exercise. *Res Vet Sci*.

2018;118:184–190. DOI: 10.1016/j.rvsc.2018.02.012.

22. Ferjan I, Lipnik-Štangelj M. Chronic pain treatment: the influence of tricyclic antidepressants on serotonin release and uptake in mast cells. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:340473. DOI: 10.1155/2013/340473.

23. Francelin C, Veneziani LP, Farias ADS, Mendes-da-Cruz DA, Savino W. Neurotransmitters modulate intrathymic T-cell development. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:668067. DOI: 10.3389/fcell.2021.668067.

24. Lifantseva NV, Koneeva TO, Voronezhskaya EE, Melnikova VI. Expression of components of the serotonergic system in the developing rat thymus. *Dokl Biochem Biophys.* 2017;477(1):401–404. DOI: 10.1134/S1607672917060151.

25. Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Грицык О.Б., Мельникова Е.В., Тендитник М.В., Авроров П.А., Труфакин В.А. Влияние мелатонина на морфофункциональные показатели эпифиза и органов иммунной системы у крыс при естественном световом режиме и круглосуточном освещении. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;159(6):704–707. [Litvinenko GI, Shurlygina AV, Gritsyk OB, Melnikova EV, Tenditnik MV, Avrorov PA, Trufakin VA. Effects of melatonin on morphological and functional parameters of the pineal gland and organs of immune system in rats during natural light cycle and constant illumination. *Bulletin of*

Experimental Biology and Medicine. 2015;159(6):732–735.] DOI: 10.1007/s10517-015-3061-z.

26. Gupta S, Haldar C. Photoperiodic modulation of local melatonin synthesis and its role in regulation of thymic homeostasis in *Funambulus pennant*. *Gen Comp Endocrinol.* 2016;239:40–49. DOI: 10.1016/j.ygcen.2015.12.009.

27. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wiecekowsk MR, Ancora G, Garani G, Pinton P. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis.* 2019;10(4):317. DOI: 10.1038/s41419-019-1556-7.

28. Коржевский Д.Э., Драи Р.В., Костюкевич С.В. Иммуноцитохимический метод выявления ЕС- (энтерохромаффинных) клеток эпителия слизистой оболочки кишки крысы. *Морфология.* 2008;133(1):78–81. [Korzhevskiy DE, Drai RV, Kostiukevich SV. Immunocytochemical method for the demonstration of EC- (enterochromaffin) cells in the gut mucosal epithelium of the rat. *Morphology.* 2008;151(1):78–81. (In Russ.)] EDN: JSGPKB.

29. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biasi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:361–383. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.

Сведения об авторах

Лузикова Елена Михайловна, канд. биол. наук, доц., каф. общей и клинической морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия; nema76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1217-0985>

Сергеева Валентина Ефремовна, докт. биол. наук, проф., каф. медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия; valentina-sergeeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>

Московский Александр Владимирович, докт. мед. наук, проф., каф. ортопедической стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия; moskov_av@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-9703>

Московская Олеся Игоревна, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия; moskovbio@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9147-7263>

Сергеев Павел Владимирович, студ., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия; sem_212@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2016-331X>

Лукачев Иван Александрович, студ., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия; joke.job@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1318>

Author details

Elena M. Luzikova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Cheboksary, Russia; nema76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1217-0985>

Valentina E. Sergeeva, D. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Medical Biology with a Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Cheboksary, Russia; valentina-sergeeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>

Alexander V. Moskovsky, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Prosthetic Dentistry and Orthodontics, Chuvash State University, Cheboksary, Russia; moskov_av@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-9703>

Olesya I. Moskovskaya, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Medical Biology with a Course of Microbiology and virology, Chuvash State University, Cheboksary, Russia; moskovbio@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9147-7263>

Pavel V. Sergeev, Stud., Chuvash State University, Cheboksary, Russia; sem_212@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2016-331X>

Ivan A. Lukachev, Stud., Chuvash State University, Cheboksary, Russia; joke.job@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1318>

Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме

М.В. Мензоров*, А.М. Шутов, В.С. Сахаров, В.Н. Кабанова

Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Реферат

Острое повреждение почек — часто встречающееся осложнение острого коронарного синдрома, отягощающее его прогноз. В статье представлены действующие критерии и стратификация тяжести острого повреждения почек, его место в структуре кардиоренальных синдромов, почечном и кардиоренальном континуумах. Приведены данные о частоте, тяжести и клинических вариантах осложнения при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии. Описаны факторы риска развития острого повреждения почек, его контраст-индуцированного варианта. Представлены данные о значении острой дисфункции почек в изменении траектории сердечно-сосудистого заболевания, ухудшении ближайшего и отдалённого прогноза, развитии и прогрессировании хронической болезни почек, ишемических осложнений. Описано влияние механической и фармакологической реперфузии на частоту острого повреждения почек. Изложены перспективные подходы к диагностике острого повреждения почек, в том числе значение биомаркёров и проблемы, связанные с их использованием. В статье приведены данные о роли рентгеноконтрастных средств в развитии острого повреждения почек, описана разница между контраст-индуцированной нефропатией, контраст-ассоциированным, постконтрастным и контраст-индуцированным его вариантами. Изложены действующие подходы к профилактике и лечению острого повреждения почек с точки зрения различных профессиональных сообществ. Описаны подходы к стратификации риска, возможность использования шкал риска. Представлены основные мероприятия по предотвращению и лечению острого повреждения почек в зависимости от его тяжести, место заместительной почечной терапии. В работе приведены актуальные режимы гидратации и описаны принципы их модификации в зависимости от клинических характеристик пациентов, предложенные экспертами Научного общества нефрологов России и консенсусом Американского колледжа радиологии, Национального фонда почек США.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острый коронарный синдром, контраст-индуцированное острое повреждение почек, биомаркёры острого повреждения почек.

Для цитирования: Мензоров М.В., Шутов А.М., Сахаров В.С., Кабанова В.Н. Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):797–806. DOI: 10.17816/KMJ2022-797.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-797

Acute kidney injury in acute coronary syndrome

M.V. Menzorov*, A.M. Shutov, V.S. Sakharov, V.N. Kabanova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Abstract

Acute kidney injury is a common complication of acute coronary syndrome that aggravates its prognosis. The article presents the current criteria and stratification of the acute kidney injury severity, its place in the structure of cardiorenal syndromes, renal and cardiorenal continuums. The data on the frequency, severity and clinical variants of complications in acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina pectoris are presented. The risk factors for the development of acute kidney injury and its contrast-induced variant are described. The data on the significance of acute renal dysfunction in changing the trajectory of cardiovascular disease, worsening the immediate and long-term prognosis, the development and progression of chronic kidney disease, ischemic

*Для переписки: menzorov.m.v@yandex.ru

Поступила 27.02.2022; принята в печать 07.04.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: menzorov.m.v@mail.ru

Submitted 27.02.2022; accepted 07.04.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

complications are presented. The effect of mechanical and pharmacological reperfusion on the incidence of acute kidney injury is described. Promising approaches to the diagnostics of acute kidney injury, including the significance of biomarkers and the problems associated with their use, are outlined. The article presents data on the role of radiopaque agents in the development of acute kidney injury, describes the difference between contrast-induced nephropathy, its contrast-associated, post-contrast and contrast-induced variants. The current approaches to the prevention and treatment of acute kidney injury from the point of view of various professional communities are outlined. Approaches to risk stratification and the possibility of using risk scales are described. The main measures for the prevention and treatment of acute kidney injury, depending on its severity, the place of renal replacement therapy are presented. The paper presents the current hydration regimens and describes the principles of their modification depending on the clinical characteristics of patients, proposed by experts from the Scientific Society of Nephrology of Russia and the consensus of the American College of Radiology, the US National Kidney Foundation.

Keywords: acute kidney injury, acute coronary syndrome, contrast-induced acute kidney injury, biomarkers of acute kidney injury.

For citation: Menzorov MV, Shutov AM, Sakharov VS, Kabanova VN. Acute kidney injury in acute coronary syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):797–806. DOI: 10.17816/KMJ2022-797.

Критерии, стратификация тяжести острого почечного повреждения

Острое повреждение почек (ОПП) — относительно новое понятие, предложенное группой специалистов ADQI (от англ. Acute Dialysis Quality Initiative — Инициатива по качеству острого диализа) в 2004 г. [1]. Первые клинические рекомендации (KDIGO¹ Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury) разработаны и представлены в 2012 г. [2]. На сегодняшний день они стали общепринятыми и послужили основой для рекомендаций Научного общества нефрологов России [3, 4].

Под ОПП в настоящее время понимают «повышение креатинина сыворотки крови на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч, или повышение креатинина сыворотки крови до $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), или объём мочи $<0,5$ мл/кг в час за 6 ч» [2, 3].

При наличии в истории пациента хронической болезни почек (ХБП) диагностируют ОПП на фоне ХБП, при отсутствии — ОПП *de novo*. Если повреждение почек развивается до поступления в стационар, то регистрируют догоспитальное ОПП, если во время лечения — госпитальное [2].

Стратификация тяжести ОПП основана на степени изменения уровня креатинина сыворотки крови и/или диуреза в динамике [2, 3]:

– первую стадию тяжести диагностируют при повышении уровня креатинина сыворотки крови $\geq 26,5$ мкмоль/л или в 1,5–1,9 раза от ис-

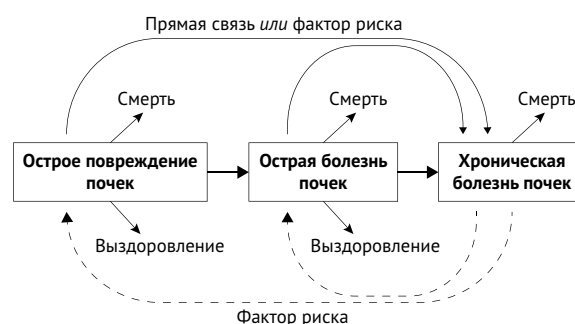


Рис. 1. Почечный континуум [5]

ходного, или при снижении объёма выделенной мочи $<0,5$ мл/кг в час за 6–12 ч;

– вторую стадию — при увеличении содержания креатинина сыворотки крови в 2–2,9 раза или уменьшении диуреза $<0,5$ мл/кг в час за ≥ 12 ч;

– третью стадию — при возрастании уровня креатинина сыворотки крови ≥ 3 раз или $>353,6$ мкмоль/л, или при начале заместительной почечной терапии (у больных моложе 18 лет — при снижении скорости клубочковой фильтрации <35 мл/мин/1,73 м²), или снижении объёма выделенной мочи $<0,3$ мл/кг в час за ≥ 24 ч, или анурии ≥ 12 ч.

Острое почечное повреждение в рамках почечного и кардиоренального континуумов

Согласно современным представлениям, ОПП, острая болезнь почек, ХБП взаимно связаны между собой и являются частями «почечного континуума» (рис. 1).

Для ОПП характерно быстрое снижение функции почек, ограниченное 7 днями [2]. Под ХБП понимают снижение функции почек или наличие структурных изменений, маркёров повреждения почек на протяжении 3 мес

¹KDIGO — от англ. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек.

и более [6]. Термин «острая болезнь почек» в настоящее время трактуют по-разному.

– В рекомендациях KDIGO (2012) это «ОПП, или скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², или маркёры повреждения почек, выявляемые в течение ≤ 3 мес, или снижение скорости клубочковой фильтрации $\geq 35\%$, или увеличение уровня креатинина сыворотки $>50\%$ продолжительностью ≤ 3 мес» [2].

– В согласованной позиции нефрологов Европы и Северной Америки, опубликованной в 2020 г., предлагают исключить использование ОПП как синонима острой болезни почек, оставив за ОПП только патологию, развившуюся на протяжении 7 дней [7].

– Близкий подход представлен в обновлённых Российских рекомендациях по ОПП (2020), разработанных Научным обществом нефрологов России, Ассоциациями нефрологов и анестезиологов-реаниматологов России, Национальным обществом специалистов в области гематологии и экстракорпоральной гемокоррекции, где под острой болезнью почек понимают «патологическое состояние, не разрешившееся в сроки до 7 сут ОПП, продолжающееся в период от 7 до 90 сут и характеризующееся персистенцией признаков повреждения почек или их дисфункции различной степени выраженности» [8].

Учитывая сильную взаимосвязь между сердцем и почками в выполнении своих физиологических функций, С. Ronco в 2008 г. предложил термин «кардиоренальный синдром», который впоследствии был доработан экспертами группы ADQI [9]. Согласно современным представлениям, кардиоренальный синдром — группа состояний, при которых дисфункция сердца ведёт к ухудшению функции почек и наоборот.

В настоящее время представлено пять типов синдромов в зависимости от порядка и скорости развития поражения [10]:

– тип 1 — острый кардиоренальный синдром, при котором острое ухудшение функции сердца приводит к ОПП;

– тип 2 — хронический кардиоренальный синдром, когда хроническое нарушение функции сердца ведёт к ХБП;

– тип 3 — острый ренокардиальный синдром, при котором ОПП вызывает повреждение и/или дисфункцию сердца;

– тип 4 — хронический ренокардиальный синдром, где ХБП приводит к повреждению сердца и/или его дисфункции;

– тип 5 — вторичный кардиоренальный синдром, при котором системные заболевания/состояния ведут к одновременному повреждению и/или дисфункции почек и сердца.

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) может быть как 1-й, так и 3-й тип кардиоренального синдрома, при этом установить причинно-следственную связь и порядок поражения органов на практике не всегда удаётся [11, 12].

Принимая во внимание общность факторов риска, взаимосвязь поражения сердечно-сосудистой системы и почек, их перекрёстное негативное влияние на прогноз, кардиоренальные взаимоотношения в настоящее время стали рассматривать как непрерывную цепь событий — кардиоренальный континуум [5, 13].

Острое почечное повреждение при остром коронарном синдроме

Итоги недавнего метаанализа, включавшего 36 когортных исследований и более 100 тыс. пациентов, показали, что распространённость ОПП при ОКС составляет 16% [14]. По данным американского регистра NCDR Cath-PCI (около 680 тыс. обследованных), в котором всем пациентам с ОКС вводили рентгеноконтрастные средства и выполняли чрескожное коронарное вмешательство, ОПП определялось у 8% [15]. По итогам метаанализа W. Vandenberghe и соавт., где контраст-индуцированная нефропатия была критерием исключения из исследования, осложнение диагностировали чаще — в 15% случаев [16]. В случае развития кардиогенного шока частота острой дисфункции почек варьирует в пределах 20–35%, но может достигать 50% и более [17–19].

Распространённость ОПП при инфаркте миокарда не зависит от наличия/отсутствия подъёма сегмента *ST* на электрокардиограмме и составляет 10–37% [15, 20]. Своевременно выполненное восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии сопровождается снижением частоты острой дисфункции почек, независимо от того, применяют механическую или фармакологическую реперфузию [21]. В ряде работ выявлена тенденция к увеличению вероятности возникновения ОПП при использовании фармакоинвазивной стратегии по сравнению с первичным чрескожным коронарным вмешательством [22, 23]. Частота ОПП при ОКС без подъёма сегмента *ST* на электрокардиограмме сопоставима при консервативной тактике лечения и применении чрескожного коронарного вмешательства [24]. Распространённость острой дисфункции почек при нестабильной стенокардии приблизительно в 2 раза меньше, чем в случае инфаркта миокарда [15].

По результатам одноцентровых исследований, выполненных в Российской Федерации,

частота ОПП при ОКС оказалась несколько выше — 19–37%, что, возможно, обусловлено более высокой распространённостью факторов риска и ассоциированных с развитием ОПП заболеваний [23, 25, 26].

При ОКС преобладает нетяжёлое ОПП 1-й стадии (в 2/3 случаев). Частота тяжёлого варианта, при котором необходимо выполнение заместительной почечной терапии, составляет менее 3% общего числа случаев [16, 20, 27].

В мире отмечена тенденция к уменьшению распространённости ОПП при ОКС, за исключением пациентов старческого возраста и долгожителей, у которых обратный тренд [27].

Факторы риска и связанные с ОПП заболевания при ОКС хорошо изучены. По мнению большинства исследователей, к ним относятся возраст >60 лет, женский пол, ХБП, гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, цереброваскулярные заболевания, анемия [15, 28, 29]. ОПП ассоциировано со снижением фракции выброса левого желудочка, повышением уровня тропонина, глюкозы, лейкоцитов, С-реактивного белка, связано с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и диуретиков, неприменением статинов; развивается после трансфузии эритроцитарной массы на фоне кровотечений и нередко сопровождается тяжёлой острой сердечной недостаточностью [15, 16, 29, 30].

ОПП при ОКС связано с ухудшением ближайшего и отдалённого прогноза, прежде всего за счёт увеличения госпитальной летальности и смертности [15, 16, 20, 29–32]. Даже небольшое повышение уровня креатинина сыворотки крови на 0,1 мг/дл связано с ростом риска смерти [31]. Острое ухудшение функции почек сопровождается увеличением количества повторных инфарктов миокарда, реваскуляризации и кровотечений [33, 34]. ОПП у пациентов с ОКС способствует развитию и прогрессированию ХБП [31]. По данным N. Nemoto и соавт., у каждого шестого пациента после чрескожного коронарного вмешательства происходит непрерывное ухудшение функции почек более чем на 25% в течение 6–8 последующих месяцев [35].

Результаты анализа рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ELIXA продемонстрировали 2-кратное увеличение уровня креатинина у 1% обследуемых после ОКС в течение 108 нед наблюдения [36]. По данным крупной американской базы данных, у каждого третьего пациента, перенёсшего ОПП, в течение года развивается ХБП [37], при этом повторные эпизоды ОПП увеличивают эту вероятность [38]. По сути, ухудшение

функции почек ведёт к изменению траектории течения кардиоваскулярного заболевания, что нашло отражение в позиционном соглашении европейских кардиологов [39].

Современная роль биомаркёров острого почечного повреждения

Действующие критерии KDIGO не позволяют осуществлять раннюю диагностику ОПП, что стало основанием для поиска биохимических маркёров по аналогии с использованием тропонина при инфаркте миокарда. На сегодняшний день проведено значительное количество исследований по оценке диагностической значимости биомаркёров ОПП [40, 41], при этом наиболее перспективны, по мнению экспертов, следующие: NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула ОПП-1), цистатин С, L-FABP (печёночный протеин, связывающий жирные кислоты), NAG (лизосомальный фермент N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы), интерлейкин-18, TIMP-2 (тканевой ингибитор металлопротеиназы-2), IGFBP7 (белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста) [42].

При ОКС биомаркёры продемонстрировали противоречивые результаты: в ряде исследований они неплохо обеспечивали раннюю диагностику ОПП и прогнозирование неблагоприятного исхода [43–45], в других их ценность не подтвердилась [25, 44–46]. Указанные различия, вероятно, обусловлены тем, что патогенез и механизмы развития острой дисфункции почек у отдельных пациентов различаются [47, 48].

Действующие критерии KDIGO являются функциональными, поэтому ОПП, диагностированное на их основании, не всегда сопровождается повышением содержания биомаркёров, и наоборот [48]. С учётом накопившихся данных, в 2019 г. эксперты ADQI в согласительном документе предложили модифицировать существующую систему KDIGO, дополнив её биомаркёрами [42]. По их мнению, ОПП следует диагностировать с помощью стандартных критериев или при повышении уровня биомаркёров, или при сочетании этих подходов [42].

В уточнённой системе стратификации предложено каждый из существующих уровней тяжести разделить на подгруппы А (повышения биомаркёров нет) и В (биомаркёры повышены) и ввести дополнительную стадию 1S, при которой нет изменения функциональных критериев, но есть повышение уровня биомаркёров [42].

Авторы документа признают, что на сегодняшний день существует значительное количество пробелов в знаниях о биомаркёрах ОПП,

которые необходимо заполнить в будущих исследованиях, в том числе вопрос о верификации их предельных значений [42]. Вероятно, именно поэтому вышеуказанные предложения пока не нашли отражения в действующих Рекомендациях по диагностике и лечению ОПП.

Значение рентгеноконтрастных препаратов в развитии острого почечного повреждения

Коронарная ангиография и чрескожное коронарное вмешательство — неотъемлемая часть диагностики и лечения пациентов с ОКС. Рентгеноконтрастные средства, применяемые в этом случае, могут вести к развитию ОПП [2–4]. По мнению экспертов KDIGO и Научного общества нефрологов России, контраст-индуцированное ОПП — вариант ОПП, его следует диагностировать на основании стандартных критериев после исключения альтернативных причин [2–4, 6, 49, 50].

Кроме рентгеноконтрастных средств, в развитии ОПП при ОКС могут играть роль и другие факторы: гемодинамические и лекарственные воздействия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, электролитные нарушения [51]. В большинстве случаев сложно оценить вклад контрастных препаратов и отграничить контраст-индуцированное ОПП от ОПП, связанного с другими причинами.

Ответить на вопрос о роли рентгеноконтрастных средств в развитии ОПП при ОКС могло бы крупное рандомизированное исследование, но по этическим соображениям оно невыполнимо, поскольку контрольная группа пациентов останется без эндоваскулярного вмешательства. Между тем, в ряде одноцентровых ретроспективных исследований установлено, что введение рентгеноконтрастных средств не сопровождается увеличением частоты ОПП при ОКС [21]. В крупном метаанализе (более 140 тыс. обследуемых) частота ОПП оказалась идентичной в группах пациентов, которым выполняли компьютерную томографию с контрастом и без него [52].

Учитывая противоречивые мнения о роли контрастных препаратов в развитии ОПП, в 2020 г. Американским колледжем радиологии и Национальным фондом почек было выпущено совместное Положение по использованию рентгеноконтрастных средств [53]. Эксперты предложили отказаться от традиционного термина «контраст-индуцированная нефропатия», поскольку он вводит в заблуждение относительно роли контраста, который часто бывает «спутником», но не «виновником» развития ОПП. Предложено использовать термины «контраст-ассоциированное ОПП» или «постконтрастное ОПП», которые предполагают связь, а не причинность. Термин «контраст-индуцированное ОПП» следует применять в том случае, когда все причины ОПП, кроме рентгеноконтрастных средств, исключены.

В настоящее время при введении контраста чаще развивается контраст-ассоциированное ОПП, распространённость которого составляет менее 5% при исходной скорости клубочковой фильтрации >60 мл/мин/1,73 м² и не более 30% при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Частота контраст-индуцированного ОПП при исходной скорости клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м² оказалась ниже, чем предполагали ранее, — менее 2% [53].

Профилактика и лечение острого почечного повреждения

Согласно действующим рекомендациям KDIGO, Научного общества нефрологов России, с целью профилактики ОПП необходимо своевременно выявлять модифицируемые факторы риска [такие, как артериальная гипотензия, ятрогенная гипоперфузия почек, неконтролируемая низконатриевая диета (сопровождающаяся гиповолемией) и приём мочегонных препаратов на её фоне, использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, нестероидных противовоспалительных препаратов], немодифицируемые факторы риска (возраст >65 лет, мужской пол, негроидная раса) и ассоциированные клинические заболевания/состояния (ХБП, сахарный диабет, анемия, артериальная гипертензия, клинически значимая сердечная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий) и, по возможности, устранять их [2, 4].

Российскими экспертами предложена система стратификации риска развития ОПП, основанная на этих параметрах [4]:

- низкий риск верифицируют при отсутствии у пациента факторов риска и ассоциированных клинических состояний;

- умеренный риск — если выявлены 1–2 фактора риска (или ассоциированных клинических состояний) или ХБП 1–2-й стадии;

- умеренно-высокий риск — при наличии 3 факторов риска (или ассоциированных клинических состояний) или ХБП 3–5-й стадии, или при сочетании 1–2 факторов риска (или ассоциированных клинических состояний) с ХБП 1–2-й стадии;

- высокий риск — в случае одновременного присутствия 1–2 факторов риска (или ассо-

цированных клинических состояний) и ХБП 3–5-й стадии или комбинации 3 факторов риска (или ассоциированных клинических состояний) с ХБП 1–2-й стадии;

– очень высокий риск определяют при сочетании 3 факторов риска (или ассоциированных клинических состояний) с ХБП 3–5-й стадии.

Ведение пациентов необходимо осуществлять на основании выявленного риска и стадии ОПП [2]. Согласно рекомендациям KDIGO (2012), при высоком риске развития и любой стадии ОПП тактика ведения пациента должна включать следующее:

– отмену всех нефротоксических препаратов;

– обеспечение объёмного статуса, перфузионного давления, мониторинга гемодинамики;

– контроль креатинина сыворотки крови, объёма мочи, гликемии;

– применение, если клиническая ситуация позволяет, диагностических подходов, альтернативных рентгеноконтрастным методам.

При 1-й стадии ОПП необходимо минимизировать инвазивные исследования. При 2-й дополнительно нужна коррекция доз лекарственных препаратов. В отечественных рекомендациях особое внимание уделено временной отмене ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II с переходом на другие группы препаратов при высоком риске или развитии ОПП [4]. В отличие от 1-й и 2-й, 3-я стадия ОПП или наличие экстраренальных осложнений нередко требуют проведения заместительной почечной терапии, показания к которой определяют на основании анализа клинической ситуации и динамики лабораторных данных [2].

При прогнозировании контраст-индуцированного ОПП следует учитывать факторы риска, связанные с пациентом (возраст >75 лет, ХБП, ОПП в анамнезе, сахарный диабет, гиповолемия, дегидратация, шок различной этиологии, гипотензия, тяжёлая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, инфаркт миокарда до суток, множественная миелома, анемия, применение нефротоксических лекарственных препаратов), и факторы, обусловленные эндоваскулярной процедурой (большой объём оперативного вмешательства, внутриартериальное введение рентгеноконтрастных средств, повторное их использование в пределах 24 ч, применение высокоосмолярных препаратов, осложнения при предыдущем применении рентгеноконтрастных средств) [49].

Для быстрого анализа вероятности развития контраст-индуцированного ОПП при чрескожном коронарном вмешательстве разработаны и валидированы модели оценки риска, из которых наиболее изученной и рекомендованной является шкала R. Mehran и соавт. [54].

Стратегия гидратации изотоническим раствором натрия хлорида или бикарбонатом натрия наиболее обоснована в профилактике контраст-индуцированного ОПП [2, 4, 49, 53]. Эксперты Научного общества нефрологов России предлагают следующую схему внутривенного введения: 3 мл/кг в течение 1 ч до введения рентгеноконтрастного средства и со скоростью 1 мл/кг в час — 6 ч после его применения [4].

В совместном положении Американского колледжа радиологии и Национального фонда почек по использованию рентгеноконтрастных средств профилактическая гидратация рекомендована внутривенно всем пациентам при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² и может быть рассмотрена при снижении скорости клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м². Введение изотонического раствора натрия хлорида нужно осуществлять со скоростью 1–3 мл/кг в час за 1 ч до и в течение 3–12 ч после применения рентгеноконтрастных средств, с уменьшением скорости инфузии при клинически значимой сердечной недостаточности до 0,5 мл/кг в час [53].

Отношение к роли ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы² (статинов) в профилактике контраст-индуцированного ОПП на сегодняшний день неоднозначное. По мнению европейских специалистов, изложенному в Рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2018), статины в высоких дозах могут быть полезны в этой ситуации [55]. Эксперты KDIGO и Научного общества нефрологов России считают, что пока недостаточно доказательств для включения статинов в рекомендации по профилактике контраст-индуцированного ОПП [2, 4].

Не вызывает сомнений, что для выполнения мероприятий по профилактике и лечению ОПП следует его своевременно выявлять. Между тем, даже в развитых странах мира у 20% пациентов ОПП не диагностируют, а у 50% диагностируют с опозданием [56].

Заключение

ОПП — часто встречающееся осложнение ОКС, которое неблагоприятно влияет на прогноз

²ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза.

за счёт повышения риска ишемических событий, кровотечений, возникновения и/или прогрессирования ХБП, увеличения летальности и смертности. Несмотря на разработанные рекомендации, в том числе отечественные, у многих пациентов ОПП своевременно не выявляют. Действующие критерии, основанные на динамике креатинина и диуреза, не позволяют осуществлять раннюю диагностику ОПП. Использование биохимических маркеров для её улучшения пока не нашло отражения в рекомендациях в связи со значительным количеством пробелов в знаниях и отсутствием верифицированных предельных значений. Предполагавшаяся ранее ведущая роль рентгеноконтрастных средств в развитии ОПП у пациентов с ОКС в настоящее время пересмотрена в сторону снижения её значения.

Участие авторов. М.В.М. — общее руководство, написание исходного варианта текста; А.М.Ш. — концепция и дизайн статьи, окончательное редактирование текста рукописи; В.С.С. и В.Н.К. — сбор и анализ литературы, подготовка разделов статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. DOI: 10.1186/cc5713.
2. KDIGO Clinical Practice Guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):5–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология*. 2016;20(1):79–104. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG, Kucher AG, Yesayan AM. National recommendations. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrologiya*. 2016;20(1):79–104. (In Russ.)] EDN: WMWYBD.
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II. *Нефрология*. 2016;20(2):86–100. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG, Kucher AG, Yesayan AM. National recommendations. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part II. *Nephrologiya*. 2016;20(2):86–100. (In Russ.)] EDN: VPUYXV.
5. Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В., Серов В.А., Самошилова А.А. Современная концепция — почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек). *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(2):94–97. [Shutov AM, Efremova EV, Menzorov MV, Serov VA, Samoshilova AA. Modern concept — renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease). *The Russian archives of internal medicine*. 2021;11(2):94–97. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
7. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC. Nomenclature for kidney function and disease—executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4592–4598. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa650.
8. Ассоциация нефрологов. *Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП)*. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (дата обращения: 05.04.2022). [Assotsiatsiya nefrologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Ostroe povrezhdenie pochek (OPP)*. (Association of Nephrologists. Clinical guidelines. Acute kidney injury (AKI).) https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (access date: 05.04.2022). (In Russ.)]
9. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703–711. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp507.
10. Кобалава Ж.Д., Виллеальде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(4):4–11. [Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Efremovtseva MA, Moiseev VS. Cardiorenal relationship: modern concepts. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2010;9(4):4–11. (In Russ.)]
11. Гердт А.М., Шутов А.М., Мензоров М.В., Губарева Е.А. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):62–68. [Gerdt AM, Shutov AM, Menzorov MV, Gubareva EA. Causal relationships in stroke and kidney injury. *Therapeutic archive*. 2017;89(6):62–68. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201789662-68.0
12. Шутов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? *Клиническая нефрология*. 2010;(1):44–48. [Shutov AM, Serov VA. Cardiorenal continuum or cardiorenal syndrome? *Clinical nephrology*. 2010;(1):44–48. (In Russ.)] EDN: MSTDNH.
13. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллеальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И.,

- Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е., Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В., Шутов А.М. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7–37. [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV, Efremovtseva MA, Kozlovskaya LV, Shvetsov MYu, Shestakova MV, Arutyunov GP, Boytsov SA, Galyavich AS, Grinshtein YuI, Dobronravov VA, Drapkina OM, Ermolenko VM, Karpov YuA, Kayukov IG, Kotovskaya YuV, Kukharchuk VV, Martynov AI, Moiseev SV, Morozova TE, Oganov RG, Podzolkov VI, Rozhinskaya LYa, Tereshchenko SN, Fomin VV, Khirmanov VN, Chazova IE, Shamkhalova MSh, Shilov EM, Shlyakhto EV, Shutov AM. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian journal of cardiology*. 2014;19(8):7–37. (In Russ.)] EDN: SMGWFL.
14. Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute kidney injury and mortality prognosis in acute coronary syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(3):237–246. DOI: 10.1111/nep.12984.
15. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Mousoudi FA, Matheny ME, Kosiborod M, Amin AP, Messenger JC, Rumsfeld JS, Spertus JA. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.06.016.
16. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, Decruyenaere J, Hoste EA. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: A systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(2):116–128. DOI: 10.1159/000442300.
17. Upadhyaya VD, Alshami A, Patel I, Douedi S, Quinlan A, Thomas T, Prentice J, Calderon D, Asif A, Sen S, Mehra A, Hossain MA. Outcomes of renal function in cardiogenic shock patients with or without mechanical circulatory support. *J Clin Med Res*. 2021;13(5):283–292. DOI: 10.14740/jocmr4449.
18. Ghionzoli N, Sciacaluga C, Mandoli GE, Vergaro G, Gentile F, D'Ascenzi F, Mondillo S, Emdin M, Valente S, Cameli M. Cardiogenic shock and acute kidney injury: the rule rather than the exception. *Heart Fail Rev*. 2021;26(3):487–496. DOI: 10.1007/s10741-020-10034-0.
19. Padkins M, Breen T, Van Diepen S, Barsness G, Kashani K, Jentzer JC. Incidence and outcomes of acute kidney injury stratified by cardiogenic shock severity. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98(2):330–340. DOI: 10.1002/ccd.29692.
20. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV, Assanelli E, Marana I, De Metrio M, Rubino M, Moltrasio M, Grazi M, Campodonico J, Milazzo V, Veglia F, Lauri G, Bartorelli AL. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):816–822. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.046.
21. Caspi O, Habib M, Cohen Y, Kerner A, Roguin A, Abegerel E, Boulos M, Kapeliovich MR, Beyar R, Nikolsky E, Aronson D. Acute kidney injury after primary angioplasty: is contrast-induced nephropathy the culprit? *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005715. DOI: 10.1161/JAHA.117.005715.
22. Paul A, George PV. Left ventricular global longitudinal strain following revascularization in acute ST elevation myocardial infarction — A comparison of primary angioplasty and Streptokinase-based pharmacoinvasive strategy. *Indian Heart J*. 2017;69(6):695–699. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.04.010.
23. Межонов Е.М., Вакульчик К.А., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Острое почечное повреждение у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы. *Неотложная кардиология*. 2017;(3):5–12. [Mezhonov EM, Vakul'chik KA, Vyalkina JuA, Shalaev SV. Acute renal injury in patients with st-segment elevation myocardial infarction of the electrocardiogram. *Neotlozhnaya kardiologiya*. 2017;(3):5–12. (In Russ.)] EDN: YNJHCF.
24. Bhatia S, Arora S, Bhatia SM, Al-Hijji M, Reddy YNV, Patel P, Rihal CS, Gersh BJ, Deshmukh A. Non-ST-segment-elevation myocardial infarction among patients with chronic kidney disease: A propensity score-matched comparison of percutaneous coronary intervention versus conservative management. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):e007920. DOI: 10.1161/JAHA.117.007920.
25. Мензоров М.В., Шутов А.М. Липокаин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, в прогнозировании острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом. *Клиническая медицина*. 2014;92(3):54–58. [Menzorov MV, Shutov AM. Neutrophil gelatinase-associated lipocain as a predictor of acute renal lesion in patients with acute coronary syndrome. *Clinicheskaya meditsina*. 2014;92(3):54–58. (In Russ.)] EDN: SCXQFF.
26. Мензоров М.В., Шутов А.М., Ларионова Н.В., Страхов А.А., Серова Д.В. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2016;56(9):15–20. [Menzorov MV, Shutov AM, Larionova NV, Strakhov AA, Serova DV. Prognostic significance of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiologiya*. 2016;56(9):15–20. (In Russ.)] DOI: 10.18565/cardio.2016.9.15-20.
27. Khera S, Kolte D, Aronow WS, Palaniswamy C, Mujib M, Ahmed A, Chugh SS, Balasubramaniam N, Edupuganti M, Frishman WH, Fonarow GC. Trends in acute kidney injury and outcomes after early percutaneous coronary intervention in patients ≥ 75 years of age with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;112(9):1279–1286. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.06.008.
28. Abusaada K, Yuan C, Sabzwari R, Butt K, Maqsood A. Development of a novel score to predict the risk of acute kidney injury in patient with acute myocardial infarction. *J Nephrol*. 2017;30(3):419–425. DOI: 10.1007/s40620-016-0326-1.
29. Sun YB, Liu BC, Zou Y, Pan JR, Tao Y, Yang M. Risk factors of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Ren Fail*. 2016;38(9):1353–1358. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1148558.
30. Andò G, Cortese B, Russo F, Rothenbühler M, Frigoli E, Gargiulo G, Briguori C, Vranckx P, Leonardi S, Guiducci V, Belloni F, Ferrari F, de la Torre Hernandez JM, Curello S, Liistro F, Perkan A, De Servi S, Casu G, Dellavalle A, Fischetti D, Micari A, Loi B, Mangiacapra F, Russo N, Tarantino F, Saia F, Heg D, Windecker S, Jüni P, Valgimigli M. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute coronary syndrome management: AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2592–2603. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.070.
31. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):609–616. DOI: 10.1001/archinte.168.6.609.
32. Jannot AS, Burgun A, Thervet E, Pallet N. The diagnosis-wide landscape of hospital-acquired AKI. *Clin*

J Am Soc Nephrol. 2017;12(6):874–884. DOI: 10.2215/CJN.10981016.

33. Giaccoppo D, Madhavan MV, Baber U, Warren J, Bansilal S, Witzembichler B, Dangas GD, Kirtane AJ, Xu K, Kornowski R, Brener SJ, Génèreux P, Stone GW, Mehran R. Impact of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention on short- and long-term outcomes: Pooled analysis from the HORIZONS-AMI and ACUTY trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):e002475. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002475.

34. Neves D, Belo A, Damásio AF, Carvalho J, Santos AR, Piçarra B, Aguiar J. Acute kidney injury in acute coronary syndromes — An important multifactorial consequence. *Rev Port Cardiol.* 2016;35(7–8):415–421. DOI: 10.1016/j.repc.2016.04.008.

35. Nemoto N, Iwasaki M, Nakanishi M, Araki T, Utsunomiya M, Hori M, Ikeda N, Makino K, Itaya H, Iijima R, Hara H, Takagi T, Joki N, Sugi K, Nakamura M. Impact of continuous deterioration of kidney function 6 to 8 months after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1647–1651. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.019.

36. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, van Raalte DH. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: An exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):859–869. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.

37. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2015;5(1):2–7. DOI: 10.1038/kisup.2015.2.

38. Sako K, Furuichi K, Yamamura Y, Oshima M, Toyama T, Kaneko S, Wada T. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open.* 2019;9(6):e023259. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023259.

39. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584–603. DOI: 10.1002/ehf.1697.

40. Ronco C, Rizo-Topete L, Serrano-Soto M, Kashani K. Pro: Prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):408–413. DOI: 10.1093/ndt/gfx016.

41. Srisawat N, Kellum JA. The role of biomarkers in acute kidney injury. *Crit Care Clin.* 2020;36(1):125–140. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.010.

42. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, Bell M, Forni L, Guzzi L, Joannidis M, Kane-Gill SL, Legrand M, Mehta R, Murray PT, Pickkers P, Plebani M, Prowle J, Ricci Z, Rimmelé T, Rosner M, Shaw AD, Kellum JA, Ronco C. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality Initiative Consensus Conference: A consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.

43. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Andrés-Costa MJ, Giménez-Garzó C, Juan I, Puchades MJ, Blasco ML, Carratalá A, Sanjuán R, Miguel A. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients

with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart Vessels.* 2015;30(6):703–711. DOI: 10.1007/s00380-014-0538-z.

44. Chen TH, Chang CH, Lin CY, Jenq CC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT, Yang CW, Wen MS, Lin FC, Chen YC. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(2):e32328. DOI: 10.1371/journal.pone.0032328.

45. Hsiao PG, Hsieh CA, Yeh CF, Wu HH, Shiu TF, Chen YC, Chu PH. Early prediction of acute kidney injury in patients with acute myocardial injury. *J Crit Care.* 2012;27(5):525.e1–525.e5257. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.05.003.

46. Fuernau G, Poenisch C, Eitel I, Denks D, de Waha S, Pöess J, Heine GH, Desch S, Schuler G, Adams V, Werdan K, Zeymer U, Thiele H. Prognostic impact of established and novel renal function biomarkers in myocardial infarction with cardiogenic shock: A biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Int J Cardiol.* 2015;191:159–166. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.242.

47. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г., Антонова Т.В., Галкина О.В., Добронравов В.А., Пролетов Я.Ю., Савенкова Н.Д., Саганова Е.С., Смирнов К.А., Чемоданова М.А. *Острое повреждение почек*. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 488 с. [Smirnov AV, Rummyantsev ASH, Kayukov IG, Antonova TV, Galkina OV, Dobronravov VA, Proletov YaYu, Savenkova ND, Saganova ES, Smirnov KA, Chemodanova MA. *Ostroee povrezhdenie pochek*. (Acute kidney injury.) М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015. 488 p. (In Russ.)]

48. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(7):1301–1311. DOI: 10.1093/ndt/gft510.

49. Волгина Г.В., Козловская Н.Л. Контраст-индуцированная нефропатия. В кн.: *Нефрология*. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 617–633 с. [Volgina GV, Kozlovskaya NL. Contrast-induced nephropathy. In: *Nefrologiya*. Klinicheskie rekomendatsii. (Nephrology. Clinical guidelines.) М.: GEOTAR-Media; 2016. 617–633 p. (In Russ.)]

50. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65(2):96–105. DOI: 10.1016/j.carj.2012.11.002.

51. McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Cruz D, House AA, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, Bagshaw SM, Hoste EA, Briguori C, Braam B, Chawla LS, Costanzo MR, Tumlin JA, Herzog CA, Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, Singbartl K, Ronco C. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:82–98. DOI: 10.1159/000349966.

52. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH, Davenport MS. Controversies in contrast material-induced acute kidney injury: Closing in on the truth? *Radiology.* 2015;277(3):627–632. DOI: 10.1148/radiol.2015151486.

53. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, Rodby RA, Wang CL, Weinreb JC. Use of intravenous Iodinated contrast media in patients with kidney disease: Consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med.* 2020;2(1):85–93. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.01.001.

54. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW,

Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393–1399.

55. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Nie-

bauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

56. Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D. Acute kidney injury: outcomes and quality of care. *QJM.* 2013;106(4):323–332. DOI: 10.1093/qjmed/hcs237.

Сведения об авторах

Мензоров Максим Витальевич, докт. мед. наук, проф., каф. терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, г. Ульяновск, Россия; menzorov.m.v@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>

Шутов Александр Михайлович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, г. Ульяновск, Россия; amshu@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1213-8600>

Сахаров Владимир Сергеевич, аспирант, каф. терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, г. Ульяновск, Россия; ar74pq@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6993-5830>

Кабанова Вера Николаевна, аспирант, каф. терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, г. Ульяновск, Россия; kabanona2016@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0203-2535>

Author details

Maksim V. Menzorov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; menzorov.m.v@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>

Alexander M. Shutov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart. of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; amshu@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1213-8600>

Vladimir S. Sakharov, PhD Stud., Depart. of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; ar74pq@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6993-5830>

Vera N. Kabanova, PhD Stud., Depart. of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; kabanona2016@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0203-2535>

Экономическая оценка технологий высокотехнологичной и первичной медико-санитарной помощи при ишемической болезни сердца по данным персонифицированного учёта медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию

А.М. Назаров*, Р.И. Сайфутдинов, Ф.Р. Сайфутдинов

Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

Реферат

Актуальность. Оценка медицинских технологий на основе цифровой информации оперативна и точна, но широко не используется сегодня, и не отработаны для этого методы анализа, что стало основанием для проведения настоящего исследования.

Цель. Экономически оценить технологии реперфузионной терапии и диспансерного наблюдения при ишемической болезни сердца по электронным данным о медицинской помощи.

Материал и методы исследования. По реестрам счетов фонда обязательного медицинского страхования выделили 586 больных инфарктом миокарда, лечившихся в 2016 г. в двух сосудистых центрах Оренбургской области. Среди них были 349 больных с реперфузионной терапией (основная группа) и 237 — без неё (контрольная группа). В группах определили показатель «затраты/эффективность», стоимость стационарного лечения инфаркта миокарда и лечения в постинфарктном периоде. Также по реестрам счетов за 2016 г. выделили 17 225 больных стенокардией. Среди них зарегистрировали 13 208 больных, которые в течение 2016–2017 гг. обращались в поликлиники с диспансерной целью, и 4017 больных, которые не обращались, — основная и контрольная группы. Между группами сравнили общую стоимость амбулаторной, скорой, экстренной стационарной помощи и показатель «затраты/эффективность». При обработке данных использовали методы линейной статистики и параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента и z-критерий).

Результаты. Показатель «затраты/эффективность» в группе с реперфузионной терапией — 425 879, без неё — 643 069 руб./ед., в 1,5 раза больше в контрольной группе. В постинфарктном периоде стоимость лечения в основной группе ниже, чем в контрольной, соответственно 1223,66±19,04 и 1321,11±21,15 руб. за амбулаторную помощь ($p=0,001$), 35 138,9±1299,85 и 51 189,6±4903,15 руб. за стационарную помощь ($p=0,002$), 4093,0±58,98 и 5428,6±52,95 руб. за скорую помощь ($p=0,001$). Стоимость лечения стенокардии в основной группе в 2,1 раза меньше, чем в контрольной, — 6541,3±85,58 и 13 671,4±92,12 руб. ($p=0,001$). Показатель «затраты/эффективность» в основной группе — 6867, в контрольной — 15 293 руб./ед., в 2,2 раза больше в контрольной группе.

Вывод. Применение реперфузионной терапии и диспансерного наблюдения при ишемической болезни сердца экономически целесообразно.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, диспансерное наблюдение, реперфузионная терапия, экономическая целесообразность.

Для цитирования: Назаров А.М., Сайфутдинов Р.И., Сайфутдинов Ф.Р. Экономическая оценка технологий высокотехнологичной и первичной медико-санитарной помощи при ишемической болезни сердца по данным персонифицированного учёта медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):807–814. DOI: 10.17816/KMJ2022-807.

*Для переписки: a.m.nazarow@yandex.ru

Поступила 02.02.2022; принята в печать 01.03.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: a.m.nazarow@yandex.ru

Submitted 02.02.2022; accepted 01.03.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-807

Economic assessment of the high-tech and primary health care technologies for coronary heart disease according to personalized accounting of medical care for compulsory health insurance

A.M. Nazarov*, R.I. Sayfutdinov, F.R. Sayfutdinov
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract

Background. The assessment of medical technologies based on digital information is prompt and accurate, but it is currently not widely used, and analysis methods for this have not been developed, which became the basis for this study.

Aim. To economically evaluate the technologies of reperfusion therapy and dispensary observation in coronary heart disease using electronic data on medical care.

Material and methods. 586 patients with myocardial infarction treated in 2016 in two vascular centers of the Orenburg region were identified according to the registers-accounts of the compulsory health insurance fund. Among them were 349 patients with reperfusion therapy (main group) and 237 without it (control group). In the groups, the cost-effectiveness indicator, the cost of inpatient treatment of myocardial infarction and treatment in the postinfarction period were determined. Also, according to the registers-accounts for 2016, 17 225 patients with angina pectoris were identified. Among them, 13 208 patients, who applied to polyclinics for dispensary purposes during 2016–2017, and 4017 patients who did not apply, were registered — the main and control groups. Between groups, the total cost of outpatient, emergency, emergency hospital care and the cost-effectiveness ratio were compared. When processing the data, linear statistics methods and parametric comparison methods (Student's t-test and z-test) were used.

Results. The cost-effectiveness indicator in the group with reperfusion therapy was 425 879, without it — 643 069 rubles/unit, 1.5 times more in the control group. In the postinfarction period, the cost of treatment in the main group was lower than in the control group, 1223.66±19.04 and 1321.11±21.15 rubles, respectively, for outpatient care ($p=0.001$), 35 138.9±1299.85 and 51 189.6±4903.15 rubles for inpatient care ($p=0.002$), 4093.0±58.98 and 5428.6±52.95 rubles for an ambulance ($p=0.001$). The cost of angina treatment in the main group was 2.1 times less than in the control group, 6541.3±85.58 and 13 671.4±92.12 rubles ($p=0.001$). The cost-effectiveness indicator in the main group was 6867, in the control group it was 15 293 rubles/unit, 2.2 times more in the control group.

Conclusion. The use of reperfusion therapy and dispensary observation in coronary heart disease is economically feasible.

Keywords: ischemic heart disease, dispensary observation, reperfusion therapy, economic feasibility.

For citation: Nazarov AM, Sayfutdinov RI, Sayfutdinov FR. Economic assessment of the high-tech and primary health care technologies for coronary heart disease according to personalized accounting of medical care for compulsory health insurance. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):807–814. DOI: 10.17816/KMJ2022-807.

Актуальность

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Основной причиной смерти среди всех сердечно-сосудистых заболеваний также является ИБС, на долю которой в 2017 г. в России пришлось 53,2%, в США — 43,8% случаев [2, 3]. Финансовые потери от ИБС измеряются в сотнях миллионов рублей [4].

В последние годы в качестве перспективного направления исследований, в том числе в здравоохранении, выступает метод анализа больших данных («big data»). Он имеет преимущества перед классическими выборочными методами за счёт получения более точной и достоверной информации [5]. Большие данные определяют как «объёмные, высокоскоростные и разнообразные информационные активы, которые требуют экономически эффективных, ин-

новационных форм обработки информации для улучшения понимания и принятия решений» [6].

Данные здравоохранения соответствуют понятию больших данных [7]. Большие данные в здравоохранении могут изменить процесс оказания медицинской помощи и информировать поставщиков медицинских услуг о наиболее эффективных и действенных путях лечения, они представляют огромную ценность для определения качества оказываемой медицинской помощи [8]. Качество медицинской помощи по определению Всемирной организации здравоохранения характеризуется тремя показателями: эффективностью, экономичностью и адекватностью [9]. Собственно, эффективность — это не только клиническая категория, но и экономическая, рассчитывается как отношение затратных ресурсов к достигнутым результатам [9].

Электронные базы больших персонифицированных данных больных реестров счетов на оплату Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) и страховых медицинских организаций содержат клинико-экономическую информацию о результатах оказания профилактической и лечебной помощи в поликлиниках, стационарах и скорой медицинской помощи (СМП). А результат лечения — это те медицинские и экономические последствия применения медицинских технологий, ожидаемые или имевшие место при оказании медицинской помощи в конкретном случае, то есть по определённом пациенту [10]. И эта информация может быть использована для оценки эффективности применяемых медицинских технологий, в частности при ИБС. Кроме того, есть предложения использовать внешний аудит со стороны ТФОМС и страховых медицинских организаций для оценки эффективности и экономичности отдельных методов диагностики и лечения, используемых в здравоохранении [11].

Хотя данные здравоохранения соответствуют критериям объёма, скорости и разнообразия, исторически эти данные не использовали для оценки качества и эффективности медицинской помощи, для улучшения понимания и принятия решений [7]. Данную задачу стали решать, оценивая экономические результаты применения медицинских технологий при ИБС по её исходам, отражённым в реестрах счетов ТФОМС и страховых медицинских организаций. Под исходами заболевания в целом понимают клинические и экономические результаты применения медицинских технологий, ожидаемые при оказании медицинской помощи, как государственными медицинскими учреждениями, так и медицинскими учреждениями частной системы здравоохранения [12].

Предположили, что проведение анализа исходов по персонифицированным электронным данным о медицинской помощи пациентов со стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) позволит у них оценивать в перманентном режиме экономическую эффективность использования технологий реперфузионной терапии и диспансерного наблюдения в том или ином регионе. Это в дальнейшем необходимо для принятия управленческих решений на уровне Министерства здравоохранения региона и медицинских организаций.

В доступной нам литературе не удалось найти исследований по решению данного вопроса по электронной базе персонифицированных

данных о медицинской помощи ТФОМС, страховых медицинских организаций и единой государственной системы в сфере здравоохранения.

Цель

Оценить по базам больших электронных данных о медицинской помощи экономическую целесообразность применения технологий реперфузионной терапии и диспансерного наблюдения при ИБС.

Материал и методы исследования

Аналитическое исследование проводили в 2016–2017 гг. Базой служила система здравоохранения Оренбургской области. Для получения больших данных о медицинской помощи использовали электронные реестры счетов ТФОМС и страховых медицинских организаций, а также электронные карты больных единой государственной системы в сфере здравоохранения.

Оценку экономической эффективности технологии реперфузионной терапии при ИМ проводили путём сравнения как ближайших, так и отдалённых её результатов у двух групп больных ИМ с реперфузионной терапией и без неё — основная и контрольная группы. Для этого методом сплошной выборки с помощью компьютерной программы 1С «Медико-экономическая экспертиза» по базе реестров счетов ТФОМС выделили всех больных крупноочаговым ИМ в возрасте до 70 лет, лечившихся в 2016 г. в двух основных сосудистых центрах региона: ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница» и ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Пирогова» г. Оренбурга. Таких больных оказалось 586. Далее по базе реестров счетов из 586 больных определили 349 (60%) с реперфузионной терапией и 237 больных (40%), которым данная терапия по разным причинам не была проведена.

В медицинском информационно-аналитическом центре г. Оренбурга по электронным картам единой государственной системы в сфере здравоохранения у больных с реперфузионной терапией определили методы высокотехнологичного лечения ИМ. Зарегистрировали летальные исходы и данные эхокардиоскопии по показателю фракции выброса (%), сравнили эти данные между группами больных с реперфузионной терапией и без неё.

В группе из 349 больных ИМ тромболитическая терапия была выполнена у 34 (10%), фармакоинвазивный метод лечения (тромболитическая терапия + ангиопластика со стентированием) применяли у 197 (56%) больных, только первичное чрескожное коронарное вме-

шательство (ангиопластика со стентированием) — у 118 (34%) больных.

Определили стоимость законченного случая каждого больного ИМ, складывающуюся у больных с высокотехнологичным методом лечения из базовой стоимости и стоимости метода реперфузионной терапии (чрескожное коронарное вмешательство со стентированием — 130 000 руб., тромболитическая терапия проурокиназой (пулолазой) — 24 000 руб., тромболитическая терапия тенектеплазой — 73 000 руб., тромболитическая терапия алтеплазой — 45 000 руб.), а у больных без реперфузионной терапии — только из базовой стоимости, равной 55 586 руб.

По этим данным рассчитали прямые финансовые затраты на лечение в контрольной и основной группах больных. Экономические потери от летальных исходов определяли с учётом валового регионального продукта в размере 312 000 руб. на душу населения Оренбургской области и рассчитанных потерянных лет потенциальной жизни (ППЖ) [13]. Рассчитывая ППЖ, определяли число лет, не дожитых больными ИМ до 70 лет.

У групп больных ИМ с реперфузионной терапией и без неё рассчитали показатель «затраты/эффективность» (CER — cost-effectiveness/efficacy ratio) с учётом финансовых затрат на единицу эффективности [14]. При этом учитывали как прямые, так и не прямые финансовые затраты. Последние определяли только как экономические потери от преждевременной смерти. При расчётах не прямых затрат не учитывали весь их комплекс, связанный не только с экономическими потерями от преждевременного наступления смерти, но и с потерей пациентом трудоспособности, экономическими потерями из-за снижения производительности труда [15]. За единицу эффективности при расчётах показателя CER брали случай лечения больного, у которого не было летального исхода от ИМ, и он был выписан из стационара.

В постинфарктном периоде отдалённые результаты реперфузионной терапии ИМ анализировали за 2017 г. в страховой медицинской организации «Согаз-Мед» (филиал в г. Оренбурге) по электронным персонифицированным данным реестров счетов на оплату за оказанную медицинскую помощь. Для этого с помощью компьютерных технологий из числа 586 больных ИМ выявлены 342 пациента, имеющих полис обязательного медицинского страхования (ОМС) «Согаз-Мед». Среди 342 больных у 155 (45%) лечение ИМ не включало реперфузионную терапию — контрольная группа боль-

ных, а у 187 (55%) больных реперфузионную терапию проводили — основная группа больных.

В контрольной и основной группах больных по реестрам счетов на оплату определили за 2017 г. количество и стоимость экстренных госпитализаций и вызовов СМП в связи с ИБС (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: I20–I25), считая экстренные госпитализации и вызовы СМП неблагоприятными исходами, признаками прогрессирования ИБС. Также в постинфарктном периоде регистрировали у данных больных законченные случаи амбулаторного лечения ИБС у участкового терапевта и кардиолога и их стоимость. С учётом стоимости законченного случая оказания медицинской помощи и количества случаев определили и сравнили финансовые затраты за амбулаторное лечение, экстренные госпитализации и вызовы СМП основной и контрольной групп больных.

Для анализа экономических результатов проводимого диспансерного наблюдения при стенокардии методом сплошной выборки с помощью компьютерной программы 1С «Медико-экономическая экспертиза» по базе реестров счетов ТФОМС по первичным обращениям в поликлиники и по плановым госпитализациям в стационар за 2016 г. выделили 17 225 больных стенокардией (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: I20) г. Оренбурга в возрасте до 70 лет. Среди них регистрировали 13 208 больных, которые в течение 2016–2017 гг. обращались в поликлиники с диспансерной целью и 4017 больных, которые с диспансерной целью по поводу стенокардии не обращались, — основная и контрольная группы.

Оценивая диспансерное наблюдение, определили его результаты в 2017 г., сравнивая между основной и контрольной группами за 2017 г. суммарную стоимость амбулаторной, скорой и экстренной стационарной помощи, показатель «затраты/эффективность», количество случаев с летальным исходом от ИБС, количество больных ИМ. При расчётах амбулаторной стоимости лечения учитывали обращения данных пациентов в поликлиники с лечебно-диагностической целью.

В обеих группах определили экономические потери от преждевременной смерти в расчёте на 1000 больных с учётом валового регионального продукта на душу населения Оренбургской области, рассчитанного ППЖ и определённого на 1000 больных стенокардией индекса ППЖ. У групп больных стенокардией, охваченных диспансерным наблюдением и им не охваченных, рассчитали показатель

Таблица 1. Финансовые затраты на лечение ишемической болезни сердца в постинфарктном периоде в поликлинике, при вызове скорой медицинской помощи (СМП) и в стационаре ($M \pm m$)

Показатели	Больные, получившие реперфузионную терапию (n=187)	Больные, не получившие реперфузионную терапию (n=155)	Вероятность сходства показателей (p)
Сумма амбулаторного лечения, руб.	1223,66±19,04	1321,11±21,15	0,001
Сумма за вызовы СМП, руб.	4093,02±58,98	5428,57±52,95	0,001
Сумма за стационарное лечение, руб.	35 138,88±1299,85	51 189,58±4903,15	0,002

«затраты/эффективность» с учётом финансовых затрат на единицу эффективности. При этом учитывали только прямые финансовые затраты, связанные с лечением в поликлинике, стационаре и СМП. За единицу эффективности при расчётах показателя CER брали случай лечения больного стенокардией, у которого в течение 2017 г. не развился ИМ. Определяя показатель CER, сумму прямых финансовых затрат в группе делили на количество больных без ИМ.

При обработке исходных данных использовали методы линейной статистики (нахождение среднего арифметического, ошибок средних значений), а также параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента и z-критерий) [16]. Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Statistica 10 [17].

Результаты и обсуждение

Госпитальная летальность у больных ИМ с реперфузионной терапией составила 5,44%, без реперфузионной терапии — 15,79%, различия статистически достоверны ($p=0,001$). Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту — соответственно $56,03 \pm 0,46$ и $54,71 \pm 0,78$ года ($p=0,133$), по полу — мужчин 62 и 58% ($p=0,565$), по фракции выброса — $57,8 \pm 0,48$ и $54,6 \pm 0,98\%$ ($p=0,063$).

Прямые финансовые затраты на лечение ИМ в основной группе составили 72 211 939 руб., в контрольной — 13 173 882 руб. По количеству больных, умерших от ИМ, в основной группе — 19, в контрольной группе — 37, и с учётом лет, не дожитых ими до 70 лет, рассчитали ПГПЖ. В основной группе ПГПЖ оказался равным 219 годам, в контрольной группе больных — 370 годам. С учётом данных ПГПЖ и валового регионального продукта экономические потери от летальных исходов или не прямые финансовые затраты у группы больных ИМ с реперфузионной терапией составили 68 328 013 руб., без данной терапии — 115 440 000 руб. Сумма прямых и не прямых финансовых затрат в основной группе больных

составила 425 879 руб., в контрольной группе — 643 069 руб.

Исходя из сумм прямых и не прямых финансовых затрат и количества больных ИМ, выписанных после лечения из стационара, не умерших от ИМ (в основной группе — 330, в контрольной — 200), рассчитали показатель CER. В группе с реперфузионной терапией он оказался равным 425 879 руб./ед., в группе больных без данной терапии — 643 069 руб./ед., в 1,5 раза меньше у больных ИМ основной группы, чем контрольной.

Доля больных ИМ без летальных исходов в основной группе составила 97,4%, в контрольной — 84,4%, различия статистически достоверны ($p=0,006$). В постинфарктном периоде финансовые затраты на амбулаторное лечение, вызовы СМП и стационарную помощь были достоверно ниже у группы больных с реперфузионной терапией (табл. 1).

Летальность от ИБС у больных стенокардией с диспансерным наблюдением была достоверно меньше, чем при его отсутствии, составив в основной группе 1,38%, в контрольной группе — 3,18% ($p=0,001$). Суммарные финансовые затраты на лечение стенокардии в поликлинике (лечебно-диагностическая цель), лечение в стационаре и по скорой помощи составили в расчёте на одного больного в основной группе $6541,3 \pm 85,58$ руб., в контрольной группе — $13 671,4 \pm 92,12$ руб., в 2,1 раза меньше при диспансерном наблюдении, чем при его отсутствии ($p=0,001$).

Показатель «затраты/эффективность» у больных стенокардией при диспансерном наблюдении был в 2,2 раза меньше, чем при отсутствии диспансерного наблюдения, составив соответственно 6867,2 и 15 293,0 руб./ед. Доля больных стенокардией без ИМ в основной группе составила 96,1%, в контрольной — 90,6%, разница статистически достоверна ($p=0,002$).

Учитывая, что среди 13 208 больных стенокардией с диспансерным наблюдением умерли 82 больных в возрасте до 60 лет и 101 боль-

ной в возрасте 60–69 лет, всего 183 больных, рассчитали ПГПЖ равным 1899 годам и индекс ПГПЖ в расчёте на 1000 больных равным 143,77 года. Среди 4017 больных стенокардией, не находящихся на диспансерном наблюдении, умерли 57 больных в возрасте до 60 лет и 71 больной в возрасте 60–69 лет, всего 128 больных. При этом ПГПЖ оказался равным 1324 годам, а индекс ПГПЖ — 329,59 года.

Рассчитанные с учётом валового регионального продукта и индекса ПГПЖ экономические потери от преждевременной смерти в основной группе больных стенокардией были в 2,3 ниже, чем в контрольной группе, составив соответственно в расчёте на 1000 больных 44 856 240 и 102 838 080 руб.

Существенно меньшие экономические потери в основных, чем в контрольных группах больных стенокардией и ИМ, обусловлены меньшей преждевременной смертностью от ИБС у больных стенокардией с диспансерным наблюдением, чем без данного наблюдения, и меньшей госпитальной летальностью у больных ИМ с реперфузионной терапией, чем при её отсутствии.

В 2,2 раза меньший показатель «затраты/эффективность» в основной группе больных стенокардией в сравнении с контрольной группой связан с меньшими суммарными затратами на лечение стенокардии в поликлинике, стационаре и по скорой помощи при диспансерном наблюдении, чем при его отсутствии. Кроме того, доля больных без ИМ была достоверно выше в основной группе.

В 1,5 раза меньший показатель CER у больных ИМ с реперфузионной терапией, чем у больных ИМ без высокотехнологичных методов лечения связан с тем, что доля больных ИМ без летального исхода при реперфузионной терапии была достоверно выше, чем при её отсутствии. Кроме того, экономические потери в связи с летальными исходами были больше в контрольной группе больных.

Таким образом, полученные результаты экономического анализа реперфузионной терапии и диспансерного наблюдения подтверждают результативность этих технологий при ИБС, свидетельствуют об экономической целесообразности их применения в медицинских организациях Оренбургской области

Заключение

Анализ больших баз электронных данных о медицинской помощи с определением финансовых затрат, экономических потерь от преждевременной смерти и показателя «затра-

ты/эффективность» служит инструментом экономической оценки медицинских технологий. Полученные результаты исследования показывают адекватность такого метода анализа для экономической оценки технологий реперфузионной терапии и диспансерного наблюдения при ИБС. Причём такую оценку можно проводить оперативно, на регулярной основе в перманентном режиме, благодаря использованию компьютерных технологий и уже собранных структурированных персонифицированных электронных клинико-экономических данных по каждому больному в реестрах счетов ТФОМС.

Проводимое диспансерное наблюдение сопровождается снижением в 2,2 раза финансовых затрат на единицу эффективности (предупреждения одного случая развития ИМ при стенокардии) и уменьшением в 2,3 раза экономических потерь от преждевременной смерти. Кроме того, приводит к снижению в 2,1 раза общих финансовых затрат на лечение больных стенокардией в поликлинике, стационаре и по скорой помощи.

Используемая в регионе при ИМ реперфузионная терапия приводит к снижению в 1,5 раза финансовых затрат на единицу эффективности (предупреждения одного случая летального исхода от ИМ) и к достоверному уменьшению финансовых затрат на амбулаторное, стационарное лечение и на вызовы СМП по поводу ИБС в постинфарктном периоде.

Вывод

Полученные нами результаты свидетельствуют об экономической целесообразности применения технологий диспансерного наблюдения и реперфузионной терапии при ишемической болезни сердца.

Участие авторов. А.М.Н. — концепция исследования, дизайн исследования и анализ материала, сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы, статистическая оценка данных; Р.И.С. — написание текста, редактирование; Ф.Р.С. — сбор и обработка материала, составление списка литературы, статистическая оценка данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ощепкова И.Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их реше-

ния на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;(5):7–10. [Chazova IE, Oshepkova EV. The fight against cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015;(5):7–10. (In Russ.)] EDN: UYSHAP.

2. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь — декабрь 2017 г. Федеральная служба государственной статистики. https://www.gks.ru/free_doc/2017/demo/t3_3.xls (дата обращения: 01.07.2021). [Data on mortality by causes of death in the Russian Federation for January–December 2017. Federal State Statistics Service. https://www.gks.ru/free_doc/2017/demo/t3_3.xls (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

3. Benjamin E, Virani S, Callaway C, Chiuve SE,ushman M. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.

4. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(2):158–166. [Kontsevaya AV, Kalinina AM, Koltunov IE, Oganov RG. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):158–166. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166.

5. Loewen L, Roudsari A. Evidence for business intelligence in health care: a literature review. *Stud Health Technol Inform*. 2017;235:579–583.

6. IT glossary: big data. Stamford, CT: Gartner; 2012. <http://www.gartner.com/it-glossary/big-data/> (access date: 17.06.2014).

7. White S. A review of big data in health care: challenges and opportunities. *Open Access Bioinformatics*. 2014;6:13–18. DOI: 10.2147/OAB.S50519.

8. Hintz JE, O'Connor MC. *First steps in the era of value-based health care purchasing*. Western Springs: National Law Review; 2012. <http://www.natlawreview.com/article/first-steps-era-value-based-health-care-purchasing> (access date: 18.06.2014).

9. Карачевцева М.А., Михайлов С.М., Чавпецов В.Ф. *Логика и методология экспертизы качества лечебно-диагностического процесса в отдельном случае оказания помощи*. Учебное пособие. М.-СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова; 2008. 51 с. [Karachevtseva MA, Mikhaylov SM, Chavpetsov VF. *Logika i metodologiya ekspertizy kachestva lechenno-diagnosticheskogo protsessa v otdel'nom sluchaye okazaniya pomoshchi*. Uchebnoye posobiye. (Logic and methodology of examination of the quality of the treatment and diagnostic process in a particular case of assistance. Tutorial.) М.-СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова; 2008. 51 p. (In Russ.)]

10. Методические рекомендации «Порядок разработки и применения Протоколов ведения больных». Утв. 3 марта 2006 г. Минздравсоцразвития РФ. <https://cyberleninka.ru/article/n/metodicheskie-rekomendatsii-poryadok-razrabotki-i-primeneniya-protokolov-vedeniya-bolnyh> (дата обращения: 23.01.2022). [Guidelines “Procedure for the development and application of Protocols for the management of patients”. Approved March 3, 2006. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. <https://cyberleninka.ru/article/n/metodicheskie-rekomendatsii-poryadok-razrabotki-i-primeneniya-protokolov-vedeniya-bolnyh> (access date: 23.01.2022). (In Russ.)]

11. Рыжиков А.Д., Березников А.В., Лебедева А.М., Промин М.Е., Онуфрийчук Ю.О. Качество медицинской помощи: принципы взаимодействия медицинских организаций и страховых медицинских организаций. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(4):30–35. [Ryzhakov AD, Bereznikov AV, Lebedeva AM, Promin ME, Onufriy-chuk YO. Medical care quality: principles of interaction between healthcare organizations and health insurance companies. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014;(4):30–35. (In Russ.)] EDN: SJITSH.

12. ГОСТ Р 56044-2014. Оценка медицинских технологий. М.: Стандартинформ; 2014. 45 с. [GOST R 56044-2014. *Otsenka meditsinskikh tekhnologiy*. (Assessment of medical technologies.) М.: Standartinform; 2014. 45 p. (In Russ.)]

13. Методические рекомендации по использованию показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ППГЖ) для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. М.: ЦНИИ ОИЗ; 2014. 32 с. [Metodicheskiye rekomendatsii po ispol'zovaniyu pokazatelya “Poteryannyye gody potentsial'noy zhizni” (PPGZH) dlya obosnovaniya prioritetnykh problem zdorov'ya nasele-niya Rossii na federal'nom, regional'nom i munitsipal'nom urovnyakh. (Methodological recommendations on the use of the Years of Potential Life Lost (YPLL) indicator to substantiate the priority health problems of the Russian population at the federal, regional and municipal levels.) М.: TSNIM OIZ; 2014. 32 p. (In Russ.)]

14. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика*. 2011;4(1):129. [Yagudina RI, Kulikov AY, Nguyen T. Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other european countries and cis countries. *Farmakoekonomika*. 2011;4(1):129. (In Russ.)] EDN: NYCXON.

15. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. Л.: Медицина; 1978. 288 с. [Gubler EV. *Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov*. (Computational methods for the analysis and recognition of pathological processes.) Leningrad: Meditsina; 1978. 288 p. (In Russ.)]

16. Боровиков В.П. *STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов*. 2-е изд. СПб.: Питер; 2003. 688 с. [Borovikov VP. *STATISTICA. Iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere: dlya professionalov*. (STATISTICS. The art of computer data analysis: for professionals.) Saint-Petersburg: Piter; 2003. 688 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Назаров Александр Михайлович, канд. мед. наук, доц., каф. анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия; заслуженный врач РФ; a.m.nazarow@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4975-9336>

Сайфутдинов Рустам Ильхамович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. факультетской терапии и эндокринологии, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия; uralcard@esoo.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6504-8900>

Сайфутдинов Фархад Рустамович, врач-терапевт, клиника ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия; farhad.sajfutdinov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6257-6529>

Author details

Alexander M. Nazarov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Anesthesiology and Intensive Care, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; Honored Doctor of the Russian Federation; a.m.nazarow@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4975-9336>

Rustam I. Saifutdinov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Faculty Therapy and Endocrinology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; uralcard@esoo.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6504-8900>

Farkhad R. Sayfutdinov, M.D., Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; farhad.sajfutdinov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6257-6529>

Осведомлённость населения о доказательной медицине, Кокрейновском сотрудничестве и подходы к выбору лекарств в аптеках

Г.Н. Шарафутдинова^{1*}, А.Ф. Мулланурова², А.А. Кораблева³,
Л.И. Талипова¹, Л.Е. Зиганшина^{1,4,5,6}, Р.Н. Хайруллин¹

¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань, Россия;

²Международная школа «Алабуга», г. Елабуга, Россия;

³Городская поликлиника №21, г. Казань, Россия;

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва, Россия;

⁵Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

⁶Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Широко признана значимость надлежащего использования лекарственных средств населением (потребителями медицинских услуг) на основе принципов и достижений доказательной медицины. Однако этому вопросу уделяют мало внимания во всём мире, а знания населения о доказательной медицине и источниках достоверной информации в России практически не изучены.

Цель. Изучить осведомлённость населения о доказательной медицине и практику выбора лекарств.

Материал и методы исследования. Выполнено описательное исследование среди жителей России. Сбор сведений проводили с помощью анкеты, которую респонденты заполняли самостоятельно. Всего в исследовании приняли участие 238 человек (представляющих население в целом), и были дополнительно использованы ответы 134 человек — медицинских работников, пациентов и лиц, осуществляющих уход, по вопросам об информации.

Результаты. Исследование показало, что основная часть населения не имеет знаний о доказательной медицине (58%) и Кокрейновском сотрудничестве (84%). По сравнению с населением в целом большая доля людей, работающих в здравоохранении, была осведомлена как о доказательной медицине в целом (41% по сравнению с 26%; $p=0,04$), так и о Кокрейновском сотрудничестве (37% по сравнению с 5%; $p=0,000002$). Испытывали трудности при выборе лекарств в аптеках 137/372 (37%) респондентов без достоверных различий между мужчинами и женщинами. Наиболее частыми затруднениями при выборе лекарств были незнание сравнительной эффективности и безопасности лекарств, непонимание причин разброса цен на одно и то же лекарство, предложение преимущественно дорогих лекарств работниками аптеки, а также выбор подходящего лекарства в конкретной ситуации. При выборе лекарств респонденты наиболее часто ориентировались на рекомендации врача и работника аптеки. Вместе с тем, половина опрошенных также использовали другие источники информации, наиболее популярным среди которых был интернет. Подавляющее большинство респондентов заинтересованы в получении независимой, основанной на доказательствах информации о лекарствах.

Вывод. Выявлены низкий уровень осведомлённости населения о доказательной медицине и трудности при выборе лекарств в аптеке.

Ключевые слова: взрослые, поперечное описательное исследование, анкетирование, осведомлённость о доказательной медицине, Кокрейн, Кокрейновское сотрудничество, выбор лекарств в аптеках, население.

*Для переписки: guzel_792@mail.ru

Поступила 02.03.2022; принята в печать 11.04.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: guzel_792@mail.ru

Submitted 02.03.2022; accepted 11.04.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Шарафутдинова Г.Н., Мулланурова А.Ф., Кorableва А.А., Талипова Л.И., Зиганшина Л.Е., Хайруллин Р.Н. Осведомлённость населения о доказательной медицине, Кокрейновском сотрудничестве и подходы к выбору лекарств в аптеках. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):815–823. DOI: 10.17816/KMJ2022-815.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-815

Public awareness of evidence-based medicine, the Cochrane collaboration and drug selection approaches in pharmacies

G.N. Sharafutdinova^{1*}, A.F. Mullanurova², A.A. Korableva³, L.I. Talipova¹, L.E. Ziganshina^{1,4,5,6}, R.N. Khairullin¹

¹Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia;

²International School “Alabuga”, Yelabuga, Russia;

³City Polyclinic No. 21, Kazan, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁶Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Background. The importance of the appropriate use of medicines by the population (consumers of health services) based on the principles and achievements of evidence-based medicine is widely recognized. However, little attention is paid to this issue all over the world, and the knowledge of the population about evidence-based medicine and sources of reliable information in Russia is practically not studied.

Aim. To study public awareness of evidence-based medicine and the practice of choosing medicines.

Material and methods. A descriptive study among the inhabitants of Russia was carried out. Information was collected using a questionnaire that respondents filled out on their own. A total of 238 people (representing the general population) participated in the study, and the responses of 134 people (individuals working in health care, patients and caregivers) to questions about information were additionally used.

Results. The study showed that the majority of the population has no knowledge about evidence-based medicine (58%) and the Cochrane Collaboration (84%). Compared with the general population, a higher proportion of people working in health care were aware of both evidence-based medicine in general (41% vs. 26%; $p=0.04$) and the Cochrane Collaboration (37% vs. 5%; $p=0.000002$). 137/372 (37%) respondents experienced difficulties in choosing drugs in pharmacies, without significant differences between men and women. The most frequent difficulties in choosing medicines were ignorance of the comparative efficacy and safety of medicines, lack of understanding of the reasons for the variation in prices for the same medicine, the offer of predominantly expensive medicines by pharmacy workers, and the choice of the right medicine in a particular situation. When choosing medicines, the respondents most often relied on the recommendations of a doctor and a pharmacy worker. At the same time, half of the respondents also used other sources of information, the most popular of which was the Internet. The vast majority of respondents are interested in obtaining independent, evidence-based information about medicines.

Conclusion. A low level of public awareness of evidence-based medicine and difficulties in choosing medicines in a pharmacy were revealed.

Keywords: adults, cross-sectional descriptive study, questionnaire, evidence-based medicine awareness, Cochrane, Cochrane Collaboration, drug choice in pharmacies, population.

For citation: Sharafutdinova GN, Mullanurova AF, Korableva AA, Talipova LI, Ziganshina LE, Khairullin RN. Public awareness of evidence-based medicine, the Cochrane collaboration and drug selection approaches in pharmacies. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(5):815–823. DOI: 10.17816/KMJ2022-815.

Актуальность

Доказательная медицина (ДМ) стала одной из ведущих концепций современной медицины [1]. В настоящее время Кокрейновское сотрудничество (Кокрейн), созданное для развития ДМ, активно взаимодействует с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), которая использует доказательства Кокрейн для разработки мероприятий по улучшению здоровья во всём мире. Значительная часть совместной деятельности этих организаций направлена

на улучшение использования лекарственных средств (ЛС) [2].

Ненадлежащее использование ЛС — серьёзная глобальная проблема, которая наносит вред здоровью отдельных людей и общества в целом, а также приводит к растрате ресурсов [3]. В качестве одного из трёх компонентов программы по надлежащему использованию ЛС ВОЗ рекомендует создание эффективных систем предоставления потребителям независимой качественной информации о ЛС и поощрение

принятия ими ответственных решений о своём здоровье [4, 5]. Согласно ВОЗ, улучшение использования ЛС потребителями одинаково или даже более важно, чем улучшение практики применения ЛС работниками здравоохранения [5].

Кокрейновское сотрудничество активно вовлекает потребителей в свою деятельность, создано Сообщество потребителей Кокрейн (Cochrane consumers Network), работающее для населения с целью повышения осведомлённости о ДМ и обучения применению доказательств Кокрейн, международного стандарта качества и надёжности информации о здоровье [6, 7].

Несмотря на то обстоятельство, что значимость надлежащего использования ЛС населением признана, этому вопросу уделяют мало внимания во всём мире [8], а знания населения о ДМ в России практически не изучены.

Цель

Целью исследования было изучить осведомлённость населения России о ДМ и проанализировать практику выбора ЛС в аптеках потребителями, чтобы предоставить информацию для разработки мероприятий по улучшению знаний населения о рациональном использовании ЛС и доказательствах Кокрейн.

Материал и методы исследования

Мы провели серию поперечных описательных исследований. Продолжительность первого (основное исследование, очный и онлайн-опрос) составила 11 мес, второго (очный опрос) — 2 нед. Изучаемой популяцией были жители России в возрасте 18 лет и старше. Для включения в исследование было необходимо согласие человека, а также умение читать и писать на русском языке. В основном исследовании приняли участие 238 человек: 134 человека из Республики Татарстан, 51 — из Республики Башкортостан, 53 — из других регионов России. Во втором исследовании приняли участие 134 человека — медицинские работники Межрегионального клинико-диагностического центра (МКДЦ, Казань, Республика Татарстан), а также пациенты и лица, осуществляющие уход. Локальный этический комитет МКДЦ одобрил исследование (протокол №259 от 30 марта 2020 г.). Все участники дали информированное согласие перед тем, как принять участие в опросе.

Общими в обоих исследованиях были вопросы по осведомлённости о ДМ и Кокрейновском сотрудничестве, а также вопросы о потребности и доступности доказательной

информации. Фокусом второго исследования были проблемы старения и качества жизни в современных городах, результаты этого исследования мы опубликовали отдельно [9]. Здесь приводим объединённые данные по вопросам, связанным с ДМ, источниками достоверной информации.

Сбор сведений провели с помощью анкеты из 10 вопросов (3 открытых и 7 с возможностью выбора нескольких вариантов ответов из предложенных и добавления своего комментария). Анкета состояла из четырёх разделов, включающих социально-демографические характеристики респондентов, практические аспекты выбора ЛС (наличие и виды затруднений при выборе, источники информации), осведомлённость о современных подходах к решению проблемы выбора ЛС (знания о ДМ и Кокреине), заинтересованность и удобные способы получения достоверной информации. Анкету составили на русском языке. Валидизацию провели с участием потребителей медицинских услуг, являющихся членами Кокрейн Россия, включая пациентов и врачей, всего 30 человек. Опрос проводили методом очного (приглашены были 367 человек) и заочного (анкеты были посланы 210 потенциальным участникам) анкетирования. Заочное анкетирование выполнили с помощью онлайн-анкеты, ссылки на которую отправляли потенциальным респондентам по электронной почте и через социальные сети. Все анкеты респонденты заполняли самостоятельно. До начала опроса респондентов проинформировали о требованиях к заполнению анкет, целях исследования и гарантии анонимности всем участникам.

Оценку знаний потребителей о ДМ и Кокрейн (2 открытых вопроса) проводили путём сравнения ответов респондентов с эталонными определениями. В качестве эталона использовали классическое определение ДМ Д. Сэкетта [9], в котором выделили шесть компонентов для полуколичественной оценки: «добросовестное, точное и разумное использование» (1), «текущих лучших» (2), «доказательств» (3), «в принятии решений в отношении лечения» (4), «конкретного пациента» (5), «безопасность и эффективность (добавлено нами в связи с частым упоминанием этих понятий в ответах респондентов)» (6).

За каждый компонент присваивали 1 балл. При оценке по 6-му пункту за упоминание об эффективности или безопасности присваивали по 0,5 баллов. Общее число баллов за ответ состояло из суммы баллов за отдельные компоненты. Ответ расценивали как «хороший» при

Таблица 1. Осведомлённость о доказательной медицине и Кокрейновском сотрудничестве, n/N (%)

Категории	Хорошо	Примерно	Неверно	Нет ответа
Как вы понимаете термин «доказательная медицина»?				
Представляющие население в целом	7/238 (3)	62/238(26)	93/238(39)	76/238 (32)
Работающие в здравоохранении	—	55/134 (41)* ^a	48/134 (36)	31/134 (23)
Всего	7/372 (2)	117/372 (31)	141/372 (38)	107/372 (29)
Что вы знаете о Кокрейновском сотрудничестве?				
Представляющие население в целом	4/238 (2)	13/238 (5)	117/238 (49)	104/238(44)
Работающие в здравоохранении	—	34/134 (37)* ^b	93/134 (58)	7/134 (5)
Всего	4/372 (1)	47/372 (13)	210/372 (56)	111/372 (30)

Примечание: *точный тест Фишера при сравнении осведомлённости респондентов первого (преимущественно участники, не относящиеся к здравоохранению) и второго (преимущественно люди, относящиеся к здравоохранению) исследований: *^ap=0,04; *^bp=0,000002.

5–6 баллах, «примерный» — при 2–4 баллах, «неверный» — при результате <2 баллов.

При изучении знаний о Кокрейне использовали определение с сайта Кокрейн Россия [9], в котором выделили четыре компонента для оценки: «международное независимое сотрудничество» (1), «занимающееся развитием ДМ и обобщением результатов, полученных в ходе исследований в области медицины [или созданием Кокрейновских систематических обзоров]» (2), «стандарт качественной информации» (3), «о медицинских вмешательствах» (4).

За каждый компонент также присваивали 1 балл. Ответ расценивали как «хороший» при 3–4 баллах, «приблизительный» — при 1–2 баллах, «неверный» — при 0 баллов. Для сопоставления ответов респондентов с эталонными определениями разработали для каждого компонента определений синонимичные ряды с сайта «Словарь синонимов synonymonline.ru» [10]. При анализе ответов на 3-й открытый вопрос (об удобных способах получения информации) мы разделили все ответы на несколько категорий в зависимости от указанного способа получения и рассчитали частоту ответов для каждой категории.

Статистическую обработку выполнили с помощью программы Microsoft Office Excel 2010, которая включала вычисление относительных величин (доли, % общего числа респондентов). Мы сравнили различные подгруппы участников друг с другом, чтобы изучить потенциальные ассоциации изучаемых параметров с возрастом, полом и другими характеристиками участников, используя точный тест Фишера [11].

Результаты

В целом из 367 человек, приглашённых в первое исследование, 238 заполнили анкеты, таким об-

разом, частота ответов составила 65%. При очном анкетировании частота ответов была выше (149 из 157 человек, 95%), чем при онлайн-опросе (89 из 210 человек, 42%).

Вклад второго исследования составил 134 человека и 134 ответа на 3 вопроса, общих для двух исследований (100% частота ответов). Участники были представлены 44 пациентами МКДЦ, 2 членами их семей и 88 сотрудниками МКДЦ, социально-демографические характеристики которых представлены в статье [9].

Участниками первого исследования были 238 жителей Российской Федерации. Женщин (166/238; 70%), принявших участие в исследовании, было более чем в 2 раза больше, чем мужчин (72/238; 30%). Большая часть респондентов относилась к возрастной категории 19–44 лет (195/238; 82%), лица, относящиеся к возрастной группе 45–59 лет, значительно реже принимали участие в опросе (23/238; 10%). Участники до 18 лет и старше 60 лет представили самую малочисленную группу. Основную часть респондентов составили потребители, которые не имеют отношения к здравоохранению (144/238; 60%); людей, профессионально связанных со здравоохранением, было меньше. К категории «имею отношение к здравоохранению» относились респонденты с высшим и средним медицинским образованием (врач, провизор, фармацевт, менеджер здравоохранения, медицинский работник, фармаколог и т.д.). Респонденты, профессионально связанные со здравоохранением, составили 94/238 (40%) — люди с медицинским или фармацевтическим образованием и работники учреждений здравоохранения независимо от специальности.

Осведомлённость о доказательной медицине и Кокрейновском сотрудничестве. Как представлено в табл. 1, третья часть респонден-

Таблица 2. Практика выбора лекарственных средств в аптеках жителями России

Вопросы/ответы	n/N (%)
Испытываете ли вы трудности при выборе лекарств в аптеках?	
да	137/238 (58)
нет	101/238 (42)
Если вы испытываете трудности при выборе лекарств в аптеках, то какие?	
не знаю, какой из возможных вариантов лекарств эффективнее	116/238 (49)
не знаю, какой из возможных вариантов лекарств безопаснее	72/238 (30)
не понимаю, почему одно и то же лекарство стоит по-разному	42/238 (18)
работник аптеки предлагает дорогие лекарства, не сообщая о более дешёвых	41/238 (17)
не знаю, какое лекарство выбрать в конкретной ситуации	39/238 (16)
недостаточно времени	25/238 (11)
высокая цена	25/238 (11)
не хочу обсуждать проблемы со здоровьем с работником аптеки	25/238 (11)
отсутствие лекарства в аптеке	20/238 (8)
другое (физические ограничения, в онлайн-аптеке дешевле, очереди)	30/238 (13)
Где вы берете информацию при выборе лекарств в аптеке?	
назначения врача	158/238 (66)
советы работника аптеки	71/238 (30)
интернет	70/238 (29)
совет знакомых	37/238 (16)
я сам врач	24/238 (10)
реклама	16/238 (7)

тов в целом дали «хороший» или «примерный» ответ на вопрос о ДМ. «Хорошее» или «примерное» определение Кокрейновскому сотрудничеству дали лишь 17 (7%) из 238 опрошенных в первом исследовании, что свидетельствует о недостаточном уровне знаний населения о Кокрейне. Сравнение осведомлённости как о ДМ в целом, так и о Кокрейновском сотрудничестве респондентов первого и второго исследований позволило выявить большую осведомлённость людей, работающих в здравоохранении.

Практические аспекты выбора лекарств. Как представлено в табл. 2, большинство респондентов испытывали трудности при выборе ЛС в аптеке (137/238, 58%). Самыми частыми затруднениями для потребителей были незнание сравнительной эффективности (116/238, 49%) и безопасности (72/238, 30%) ЛС. Далее примерно с одинаковой частотой трудности возникали из-за непонимания причин разброса цен на одно и то же ЛС (42/238, 18%), предложение работником аптеки преимущественно дорогих ЛС без сообщения о более дешёвых вариантах лечения (41/238, 17%), а также выбора подходящего ЛС в конкретной ситуации (39/238, 16%).

Реже трудности были связаны с недостатком времени для детального ознакомления с возможными способами лечения, высокой ценой, нежеланием обсуждать проблемы со здоровьем и с отсутствием ЛС в аптеке. Другие варианты ответов выбирали в единичных случаях. Собственные ответы предложили 4 человека: низкое качество консультации (2 человека) и лоббирование интересов фармацевтических организаций (2 человека).

В табл. 2 также показано, что при выборе ЛС респонденты в основном следовали рекомендациям медицинских работников. Вместе с тем, достаточно популярным источником информации оказался интернет (70/238, 29%). При этом лишь половина опрошиваемых выбирали ЛС, ориентируясь исключительно на советы врача или фармацевта, не используя другие источники информации. Собственные ответы респондентов (13 ответов) во всех случаях представляли собой более детальное описание уже имеющихся вариантов ответов анкеты.

Анализ наличия затруднений при выборе безрецептурных ЛС в аптеке в зависимости от пола показал, что достоверные различия

между мужчинами и женщинами отсутствуют ($p > 0,05$; табл. 3).

При проведении анализа наличия трудностей при выборе ЛС в аптеке в зависимости от возраста была выявлена тенденция к тому, что люди пожилого возраста (старше 60 лет) могут чаще испытывать затруднения (табл. 4): до 60 лет — 56% (127/228), старше 60 лет — 83% (9/10) ($p \sim 0,13$). Этому могли способствовать различные факторы (состояние здоровья, психологические особенности и др.).

В связи с широким распространением интернет-услуг мы изучили особенности выбора ЛС в онлайн-аптеках. Большинство потребителей, покупающих ЛС онлайн, не испытывали трудностей при их выборе (57/238, 24%) в отличие от тех, кто покупал ЛС в обычных аптеках. Самыми частыми затруднениями при покупках через интернет были нежелание/неумение делать онлайн-покупки (54/238, 23%) и нежелание ждать заказа (22/238, 9%).

Другие виды затруднений были распределены по частоте практически так же, как при выборе ЛС в обычных аптеках: «не знаю, какое лекарство выбрать в конкретной ситуации» — 14/238 (6%), «не понимаю, почему одно и то же лекарство стоит по-разному» — 12/238 (5%), «не знаю, какой из возможных вариантов лекарств безопаснее» — 10/238 (4%), «отсутствие лекарства на сайте» — 9/238 (4%), «высокая цена» — 9/238 (4%), «в онлайн-аптеке дороже, физические ограничения» — 3/238 (1%).

Комментарии дали 2 респондента: недоверие онлайн-покупкам (1 человек), неполная информация (не указан статус продукта — биоактивная добавка или ЛС) и невозможность получить совет фармацевта (1 человек). Самым частым источником информации при покупке ЛС онлайн тоже были рекомендации врача — 47/238 (20%).

Заинтересованность в информации о лекарствах и способы её получения. Большинство опрошенных (194/238, 82%) имеют желание получать достоверную информацию, независимо от того, есть у них сложности выбора ЛС или отсутствуют.

Потребители заинтересованы (192/238, 81%) в получении основанной на доказательствах, свободной от влияния фармацевтических компаний информации о ЛС (табл. 5). Самым удобным способом её получения оказался интернет, при этом 54/238 (23%) респондента не указали определённого метода организации и доставки информации, по 21/238 (9%) респонденту выбрали электронную почту и социальные сети. Другие способы доставки через интернет потребители предлагали реже.

Таблица 3. Частота наличия затруднений у потребителей, при выборе лекарств в аптеке в зависимости от пола, n/N (%)

Наличие/отсутствие затруднений	Мужчины	Женщины
Испытывают затруднения	34/72 (47)	103/166 (63)
Не испытывают затруднения	38/72 (53)	62/166 (37)
Всего из 238	72 (100)	166 (100)

Печатные издания и обучение были вторыми по популярности способами получения медицинской информации. Также респонденты отметили потребность в информации на доступном для них языке, о чём свидетельствуют следующие ответы: «переработанные научные статьи для неспециалистов...»; «общедоступные лекции (понятными словами)»; «мобильное приложение с ... понятным простым интерфейсом для телефона и понятным языком изложения для простых неискушённых потребителей» и др.

Обсуждение

У двух третей опрошенных возникали трудности при выборе ЛС в аптеке. Самыми частыми были незнание сравнительной эффективности и безопасности ЛС, что, вероятно, связано с большим разнообразием продукции на фармацевтическом рынке, информацией о ней разного качества и другими причинами, например продвижением ЛС, включая прямую рекламу населению [12].

В нашем исследовании при выборе ЛС люди наиболее часто ориентировались на медицинских работников — рекомендации врача (158/238, 66%) и работника аптеки (81/238, 30%). Похожие результаты получены в Волгограде, где на решение о покупке ЛС более половины опрошенных оказывал влияние врач (58%) [13]. Ситуация в России близка к ситуации в ряде других стран. Врач был самым надёжным каналом медицинской информации для 81% граждан 7 стран Европы (Норвегия, Дания, Германия, Греция, Польша, Португалия и Латвия) [14] и 62–81% граждан США [15, 16]. Врачи по-прежнему оказывают наибольшее влияние на выбор ЛС населением.

Вместе с тем, в нашем исследовании половина респондентов, кроме рекомендаций медицинских работников, также использовали другие источники информации, наибольшее значение среди которых приобретает интернет (70/238, 29%). В Хорватии, где такая же доля пациентов использует иные (кроме врача) каналы

Таблица 4. Частота наличия затруднений у потребителей при выборе лекарств в аптеке в зависимости от возраста, n/N (%)

Наличие/отсутствие затруднений	до 18 лет	19–44 года	45–59 лет	60–74 года	75 лет и старше
Испытывают затруднения	6/10 (60)	110 /195 (56)	11/23 (52)	5/6 (83)	4/4 (100)
Не испытывают затруднения	4/10 (40)	85/195 (44)	12/23 (48)	1/6 (17)	0
Всего из 238	10 (100)	195 (100)	23 (100)	6 (100)	4 (100)

Таблица 5. Заинтересованность населения в информации о лекарственных средствах и удобные способы её получения

Вопросы/ответы	n/N (%)
Заинтересованы ли вы в получении основанной на доказательствах, свободной от влияния фармацевтических компаний информации о лекарствах	
да	292/372 (78)
– представляющие население в целом	192/238 (81)
– работающие в здравоохранении	100/134 (75)
нет	80/372 (22)
– представляющие население в целом	46/238 (19)
– работающие в здравоохранении	34/134 (25)
Если вам интересна основанная на доказательствах информация о лекарствах, то в какой форме и каким способом вам было бы удобно её получать?	
интернет (без указания респондентами определённого способа организации и доставки информации)	54/238 (23)
электронная почта	21/238 (9)
социальные сети	21/238 (9)
сайт на доступном для потребителей языке	17/238 (7)
видео	10/238 (4)
печатные издания (брошюры, буклеты в аптеке, книги, журналы, газеты)	21/238 (9)
обучение (лекции, курсы)	18/238 (8)
от человека, компетентного в этой области (врача, работника аптеки и др.)	13/238 (5)
средства массовой информации	9/238 (4)
другое	8/238 (3)

медицинской информации, интернет тоже был самым популярным (71%) [17]. Более 60% граждан США обращаются в интернет за информацией о здоровье [18].

Мы нашли только одно исследование об осведомлённости о ДМ и использовании доказательств Кокрейн сотрудничества потребителями, которое было проведено в Хорватии [19]. Исследователи выполнили опрос пациентов на национальном уровне. Результаты оказались похожими на результаты нашего опроса. Так, в Хорватии в целом «что-либо слышали о ДМ» 19% пациентов (от 12,7 до 31,2% в разных регионах); «что-либо слышали о Кокреине» лишь 4,3% пациентов (от 3,2 до 6,2% в разных регионах). Только 2,5% слышали о Кокрейновской библиотеке, и лишь половина из них использовали доказательства Кокрейн сотрудничества. Авторы

считают, что для активного применения информации Кокрейн сотрудничества потребителями необходимы дополнительные мероприятия.

Значимым затруднением для потребителей по результатам настоящего исследования также было непонимание различия цен на одно и то же ЛС — 42 (18%). Одной из причин этого может быть недостаточная осведомлённость населения о различиях брендовых и генерических ЛС [20].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, большинство (около 3/4) участников были жителями республик Татарстан и Башкортостан, респонденты из других регионов страны составили примерно 1/4. Во-вторых, в исследовании малый объём выборки. По этим причинам результаты могут быть применены для всего населения России с огра-

ничением. В-третьих, сведения получены из анкет, которые респонденты заполняли самостоятельно, что могло привести к смещению результатов. В-четвёртых, в выборке недостаточно представлены люди пожилого возраста, что могло привести к неполному отражению их интересов. Также в выборке присутствует значимая доля людей, профессионально связанных со здравоохранением, что могло привести к более высоким общим показателям осведомлённости населения о ДМ.

Выводы

1. В республиках Татарстан и Башкортостан низкий уровень осведомлённости населения о доказательной медицине и Кокрейн сообществе.

2. Большинство потребителей испытывают затруднения при выборе лекарств в аптеке. Самыми частыми причинами бывают незнание сравнительной эффективности и безопасности лекарств, непонимание причин разброса цен на одно и то же лекарство, предложение работником аптеки прежде всего дорогих лекарств, а также выбор подходящего лекарства в конкретной ситуации.

3. Наибольшее влияние на решение о выборе лекарств потребителями оказывают медицинские работники. Половина респондентов используют также другие источники информации о лекарствах, в основном интернет.

4. Выявлена высокая заинтересованность населения в независимой, основанной на доказательствах информации о лекарствах. Для большинства населения удобным способом доставки такой информации служит интернет.

5. Целесообразна разработка дополнительных мероприятий по улучшению осведомлённости населения о доказательной медицине и обучению использованию доказательств Кокрейн сообщества.

Участие авторов. Р.Н.Х. и Л.И.Т. — координация проекта, ресурсы; Л.Е.З. — руководитель работы, концептуализация, методология, критический анализ, редактирование; Г.Н.Ш., А.Ф.М. и А.А.К. — проведение исследования, анализ результатов, написание рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N, Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine:

a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725. DOI: 10.1136/bmj.g3725.

2. Carter E, Ryan-Vig S, Eisinga A. Cochrane at the WHO: Identifying and charting the impact of Cochrane evidence. Cochrane Community. <https://community.cochrane.org/news/cochrane-who-identifying-and-charting-impact-cochrane-evidence> (access date: 25.02.2022).

3. World Health Organization. *The world medicines situation 2011 — Rational use of medicines* (report No.: WHO/EMP/MIE/2011.2.2). 3rd Edition. Geneva: WHO; 2011. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-MIE-2011-2.4> (access date: 25.02.2022).

4. World Health Organization. *The pursuit of responsible use of medicines: Sharing and learning from country experiences* (report No.: WHO/EMP/MAR/2012.3). Geneva: WHO; 2012. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-MAR-2012.3> (access date: 25.02.2022).

5. World Health Organization. *WHO medicines strategy: Framework for action in essential drugs and medicines policy — 2000–2003* (report No.: WHO/EDM/2000.1). Geneva: WHO; 2000. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip16e> (access date: 25.02.2022).

6. Cochrane consumers Network. *About Cochrane and its consumers*. <https://consumers.cochrane.org/healthcare-users-cochrane> (access date: 25.02.2022).

7. Кокрейн Россия. *Наше видение, миссия, принципы*. <https://russia.cochrane.org/ru> (дата обращения: 25.02.2022). [Kokreyn Rossiya. *Nashe videnie, missiya, printsipy*. (Cochrane Russia. Our vision, mission, principles.) <https://russia.cochrane.org/ru> (access date: 25.02.2022). (In Russ.)]

8. Abdo-Rabbo A, Al-Ansari M, Gunn BC, Suleiman BJ. The use of medicines in oman: Public knowledge, attitudes and practices. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2009;9(2):124–131. PMID: 21509288.

9. Ziganshina LE, Yudina EV, Talipova LI, Sharafutdinova GN, Khairullin RN. Smart and age-friendly cities in Russia: An exploratory study of attitudes, perceptions, quality of life and health information needs. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9212. DOI: 10.3390/ijerph17249212.

10. Sackett D, Rosenberg W, Gray M, Haynes B, Richardson S. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.

11. Fisher R. On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. *J R Stat Soc*. 1922;85:87. DOI: 10.2307/2340521.

12. Cochrane. *About us*. <https://www.cochrane.org/about-us> (access date: 25.02.2022).

13. *Словарь синонимов*. synonymonline.ru (дата обращения: 25.02.2022). [Synonym dictionary. <https://synonymonline.ru> (access date: 25.02.2022). (In Russ.)]

14. Gellad ZF, Lyles KW. Direct-to-consumer advertising of pharmaceuticals. *Am J Med*. 2007;120(6):475–480. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.09.030.

15. Василенко О.В. Рисковое потребительское отношение при покупке лекарственных средств (на примере Волгограда). *Вестник экономики, права и социологии*. 2011;(2):185–187. [Vasilenko OV. Hazardous consumer behavior on buying medicinal products (as exemplified by Volgograd). *The review of economy, the law and sociology*. 2011;(2):185–187. (In Russ.)]

16. Andreassen HK, Bujnowska-Fedak MM, Chronaki CE, Dumitru RC, Pudule I, Santana S, Voss H, Wynn R. European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. *BMC Public Health*. 2007;7:53. DOI: 10.1186/1471-2458-7-53.

17. Hesse BW, Nelson DE, Kreps GL, Robert TC, Nee-raj KA, Barbara KR, Kasisomayajula V. Trust and sources of health information: The impact of the Internet and its implications for health care providers. Findings from the First Health Information National Trends Survey. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2618–2624. DOI: 10.1001/archinte.165.22.2618.

18. Fox S, Duggan M. Part two: Sources of health information. Pew Research Center (Washington). <http://www.pewinternet.org/2013/11/26/part-two-sources-of-health-information> (access date: 25.02.2022).

19. Nejašmić D, Miošić I, Vrdoljak D, Permo-zer HS, Tomićić M, Gmajnić R, Diminić LI, Sironić Hreljanović J, Pleh V, Cerovečki V, Tomljenović A, Bekić S, Jerčić M, Tuda K, Puljak L. Awareness and use of evidence-based medicine information among patients in Croatia: A nation-wide cross-sectional study. *Croat Med J.* 2017;58(4):300–309. DOI: 10.3325/cmj.2017.58.300.

20. Dawood OT, Hassali MA, Saleem F. Factors affecting knowledge and practice of medicine use among the general public in the State of Penang, Malaysia. *J Pharm Health Serv Res.* 2017;8:51–57. DOI: 10.1111/jphs.12167.

Сведения об авторах

Шарафутдинова Гузель Наилевна, эксперт, отд. клинической фармакологии, ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», г. Казань, Россия; guzel_792@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5355-7828>

Мулланурова Алия Фаритовна, преподаватель, Alabuga International School, г. Елабуга, Россия; safina.aliya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8687-4857>

Кorableва Анна Александровна, канд. мед. наук, врач клинический фармаколог, ГАУЗ «Городская поликлиника №21», г. Казань, Россия; korablevaanna4@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6322-4659>

Талипова Лилия Илфакровна, врач клинический фармаколог, зам. ген. директора по медицинской части, ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», г. Казань, Россия; tli13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-3447>

Зиганшина Лилия Евгеньевна, докт. мед. наук, проф., ведущий координатор, Центр трансляции доказательных медицинских знаний, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Кокрейн Россия; Казанский ГМУ Минздрава России; главный специалист по клинической фармакологии, ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», г. Казань, Россия; lezign@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1999-0705>

Хайруллин Рустем Наилевич, докт. мед. наук, ген. директор, ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», г. Казань, Россия; icdc@icdc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2160-7720>

Author details

Guzel N. Sharafutdinova, expert, Depart. of Clinical Pharmacology, Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; guzel_792@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5355-7828>

Aliya F. Mullanurova, teacher, Alabuga International School, Elabuga, Russia; safina.aliya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8687-4857>

Anna A. Korableva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, City Polyclinic No. 21, Kazan, Russia; korablevaanna4@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6322-4659>

Liliya I. Talipova, M.D., Clinical pharmacologist, Deputy General Director for Medical Affairs, Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; tli13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-3447>

Liliya E. Ziganshina, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Leading Coordinator, Center for Translation of Evidence-Based Medical Knowledge, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Cochrane Russia; Kazan State Medical University; Chief Specialist in Clinical Pharmacology, Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; lezign@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1999-0705>

Rustem N. Khairullin, M.D., D. Sci. (Med.), General Director, Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; icdc@icdc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2160-7720>

Оценка не прямых затрат, связанных с псориазом

Е.А. Новодережкина*, С.К. Зырянов

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Оценка не прямых экономических потерь, связанных с псориазом, актуальна слабой изученностью влияния заболевания на ключевые показатели работоспособности, а также вопроса, как расширение пула пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты, влияет на не прямые затраты, связанные с заболеванием.

Цель. Оценка не прямого экономического бремени псориаза, связанного с пропущенным рабочим временем и сниженной работоспособностью при фактическом присутствии на рабочем месте, а также оценка влияния изменения структуры терапии на не прямые затраты.

Материал и методы исследования. Для расчёта не прямого экономического бремени псориаза методом человеческого капитала использовали два подхода: через оценку влияния на валовой внутренний продукт и через применение рыночной стоимости рабочего времени. Для оценки влияния генно-инженерных биологических препаратов на не прямые экономические затраты, связанные с псориазом, был выполнен байесовский сетевой метаанализ. Систематический поиск и отбор исследований для сетевого метаанализа проводили по нескольким базам данных (clinicaltrials.gov, Eu Clinical Trials, Pubmed, WHO ICTRP, medRxiv). Были включены исследования с участием пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получавших какой-либо генно-инженерный биологический препарат.

Результаты. Не прямые экономические потери, рассчитанные через оценку влияния на валовой внутренний продукт, составили 10,2 млрд руб./год, а через применение рыночной стоимости рабочего времени, — 17,9 млрд руб./год на 100 000 пациентов с псориазом в 2018 г. в РФ. Назначение генно-инженерных биологических препаратов может приводить к снижению ежегодного не прямого экономического бремени на 4,9 и 8,6 млрд руб. на 100 000 экономически активных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом при расчёте через оценку влияния на валовой внутренний продукт и через применение рыночной стоимости рабочего времени соответственно.

Вывод. Снижение работоспособности пациентов с псориазом ведёт к значительным не прямым затратам, при этом увеличение доли пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты, приводит к снижению не прямой экономической нагрузки на государство и общество в целом.

Ключевые слова: фармакоэкономика, не прямые затраты, псориаз.

Для цитирования: Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Оценка не прямых затрат, связанных с псориазом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):824–831. DOI: 10.17816/KMJ2022-824.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-824

Estimating the indirect costs associated with psoriasis

E.A. Novoderezhkina*, S.K. Zyryanov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Background. The assessment of indirect economic costs associated with psoriasis is relevant due to the poor knowledge of the impact of the disease on key performance indicators, as well as the question of how the expansion of the pool of patients receiving genetically engineered biological drugs affects the indirect costs associated with the disease.

Aim. Evaluation of the indirect economic burden of psoriasis associated with missed work time and reduced

*Для переписки: evgeniyanovoderezhkina@gmail.com

Поступила 06.12.2021; принята в печать 31.01.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: evgeniyanovoderezhkina@gmail.com

Submitted 06.12.2021; accepted 31.01.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

performance in the actual presence at the workplace, as well as an assessment of the impact of changing the structure of therapy on indirect costs.

Material and methods. To calculate the indirect economic burden of psoriasis using the human capital method, two approaches were used: through an assessment of the impact on gross domestic product and through the use of the market value of working hours. A Bayesian network meta-analysis was performed to assess the impact of genetically engineered biologics on the indirect economic costs associated with psoriasis. Systematic search and selection of studies for network meta-analysis was performed using several databases (clinicaltrials.gov, Eu Clinical Trials, Pubmed, WHO ICTRP, medRxiv). Studies in patients with moderate to severe psoriasis treated with any genetically engineered biological drug were included.

Results. Indirect economic losses calculated through the assessment of the impact on the gross domestic product amounted to 10.2 billion rubles per year, and through the application of the market value of working time — 17.9 billion rubles per year per 100,000 patients with psoriasis in 2018 in Russian Federation. The genetically engineered biological drugs prescription can lead to a reduction in the annual indirect economic burden by 4.9 billion rubles and 8.6 billion rubles per 100,000 economically active patients with moderate and severe psoriasis, calculated through the assessment of the impact on the gross domestic product and through the application of the market value of working hours, respectively.

Conclusion. A decrease in the work productivity of patients with psoriasis leads to significant indirect costs, while an increase in the proportion of patients receiving genetically engineered biological drugs leads to a decrease in the indirect economic burden on the state and society as a whole.

Keywords: pharmacoeconomics, indirect costs, psoriasis.

For citation: Novoderezhkina EA, Zyryanov SK. Estimating the indirect costs associated with psoriasis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):824–831. DOI: 10.17816/KMJ2022-824.

Актуальность

Любое заболевание ведёт к экономическим последствиям для общества, государства и отдельных его субъектов. При проведении оценки экономического бремени учитывают экономическое воздействие исследуемого заболевания как на сектор здравоохранения, так и на сферы, напрямую не связанные с системой здравоохранения [1].

Вопросы рационального использования ограниченных (прежде всего финансовых) ресурсов необходимо решать на всех этапах и уровнях оказания медицинской помощи.

Экономическое бремя определяют путём проведения анализа стоимости болезни, в рамках которого оценивают прямые и не прямые расходы, обусловленные заболеванием. В условиях российского здравоохранения при проведении фармакоэкономического анализа затраты делятся на прямые (медицинские и немедицинские), не прямые и неосязаемые [1].

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание, которым, как правило, страдают люди трудоспособного возраста [2]. Несмотря на то обстоятельство, что псориаз не относится к угрожающим жизни заболеваниям, его влияние на качество жизни настолько велико, что приводит к значительному экономическому бремени [2, 3]. Псориаз снижает производительность труда [2–4], потому что пациенты с псориазом средней и тяжёлой степени страдают от снижения трудоспособности на 15–20% [5, 6].

Негативное влияние псориаза на продуктивность и работоспособность — хорошо установленный факт. Непрямые (косвенные) затраты, связанные с потерей продуктивности, следует включать в клинико-экономические исследования стоимости болезни [1, 3, 4]. Отсутствие учёта не прямых затрат (недополученной ценности, ресурсов), связанных со снижением продуктивности, может приводить к принятию субоптимальных решений [7]. Так, в Канаде в среднем пациенты с псориазом пропускают в 2 раза больше рабочих дней по сравнению с общей популяцией [8].

Не прямые затраты, связанные с потерей продуктивности, как было показано в одном пуле исследований, превосходят прямые затраты у пациентов с псориазом и другими хроническими заболеваниями [5, 8–10]. Однако, как показано в других исследованиях, несмотря на то, что не прямое экономическое бремя играет значительную роль, оно составляет около 20–40% общих затрат на заболевание [11–14]. Разброс в оценке связан с тем, что не существует чётко определённой и единой для всех стран методологии оценки не прямых затрат и снижения продуктивности [15].

Вопрос о том, стоит ли включать не прямые затраты в фармакоэкономическую оценку, обсуждался. M.K. Kvamme, E. Lie, T.K. Kvien, I.S. Kristiansen [16], C. Pritchard [17], M.A. Koopmanschap [18] и W.B. Van Den Hout [19] высказывают некоторую настороженность относительно включения затрат, связанных

со снижением продуктивности, в фармакоэкономические анализы. Одним из аспектов может быть то обстоятельство, что включение непрямых затрат способно приводить к более благоприятному исходу анализов затрат — эффективность для работающих пациентов по сравнению с неработающими. Следствием может стать неравномерное распределение ресурсов со смещённым фокусом в сторону занятых на рабочих местах пациентов, что можно считать неправомерным и неэтичным. Однако полное исключение такого типа затрат также нельзя считать корректным, так как в отличие от прямых затрат непрямые затраты представляют собой именно экономические потери [4].

Существует два основных подхода к оценке потерянного рабочего времени при анализе непрямых немедицинских затрат: метод человеческого капитала, при котором рассчитывают потери производства человека за время, которое он не мог работать из-за болезни, с учётом всего периода нетрудоспособности, и метод фрикционных затрат, учитывающий потери только в течение переходного периода, пока производство условного товара не будет восстановлено до прежних уровней [19, 20].

Также существует два метода определения стоимости единицы снижения рабочей продуктивности: отражение снижения продуктивности на внутреннем валовом продукте (ВВП) и рыночной стоимости рабочего времени [1, 4].

В русскоязычных публикациях непрямые затраты, связанные со снижением продуктивности, чаще всего оценивают методом человеческого капитала через потери ВВП, а также непосредственно через социальные выплаты [1, 3, 4, 15]. При этом оценку потерь производительности труда осуществляют путём анализа данных абсентеизма, то есть пропусков работы без официального подтверждения нетрудоспособности, и презентеизма, то есть присутствия на рабочем месте в больном состоянии, в результате чего снижается производительность труда [1].

Таким образом, учитывая важность непрямых затрат в анализе стоимости болезни, а также существующие данные по влиянию псориаза на производительность труда, представляется актуальным проведение анализа непрямых затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом, обусловленных псориазом, а также анализа влияния изменения структуры назначаемой терапии на непрямые затраты.

Цель

Цель исследования — оценка прямого экономического бремени псориаза, а также влияния из-

менения структуры терапии на непрямые затраты.

Задачи исследования:

1) проведение анализа непрямых затрат у пациентов с псориазом в условиях рутинной клинической практики;

2) проведение сравнения влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на показатели абсентеизма и презентеизма у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом;

3) проведение фармакоэкономического анализа влияния назначения ГИБП на непрямые затраты у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом.

Материал и методы исследования

В данном исследовании для расчёта прямого экономического бремени псориаза, связанного с абсентеизмом и презентеизмом, использовано два подхода: через оценку влияния на ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени.

Данные заболеваемости и распространённости псориаза получены из статистических отчётов ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» [21], а также клинических рекомендаций [22]. В качестве источника данных ВВП служил отчёт Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [23].

Оценку прямого экономического бремени псориаза, связанного с абсентеизмом и презентеизмом, в расчёте на 100 000 пациентов через учёт влияния снижения продуктивности на ВВП производили по формуле 1 [24]. В качестве источника информации о снижении производительности труда служили ранее опубликованные результаты российской когорты кросс-секционного наблюдательного исследования Disease ATLAS [25], в котором показатели абсентеизма и презентеизма оценивали с помощью опросника производительности труда и повседневной активности (WPAI — от англ. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) [26].

$$\text{Непрямые затраты}_{A+P} = 100\,000 \times [(\alpha \times a \times A \times b) + (\alpha \times (a - A \times a) \times P \times b)] \quad (1),$$

где α — эластичность выпуска по труду Кобба–Дугласа в РФ [24, 27]; a — среднее количество рабочих часов в год (ч); b — среднедушевой ВВП (ВВП_д) в час (руб. РФ); A — средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25]; P — средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациен-

тов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25].

При этом среднедушевой ВВП ($ВВП_{\Pi}$) в год рассчитывали по формуле 2 [4]:

$$ВВП_{\Pi} = \frac{ВВП}{\Pi} \quad (2),$$

где ВВП — совокупный ВВП за год (руб. РФ); $ВВП_{\Pi}$ — ВВП на душу населения в год (руб. РФ); Π — численность трудоспособного экономически активного населения (чел.).

Определение среднедушевого $ВВП_{\Pi}$ в час осуществляли по формуле 3 [4]. Количество рабочих часов (a) определяли путём умножения среднего количества рабочих недель в год (48 нед) после вычета средней длительности оплачиваемого отпуска на среднее количество рабочих часов (38 ч) согласно данным Росстата [23].

$$b = \frac{ВВП}{a} \quad (3),$$

где b — $ВВП_{\Pi}$ в час (руб. РФ); a — среднее количество рабочих часов в год (ч).

Расчёт непрямого экономического бремени, связанного с абсентеизмом и презентеизмом, в расчёте на 100 000 пациентов с псориазом через применение рыночной стоимости рабочего времени производили аналогичным образом (как и при учёте влияния на ВВП) с тем изменением, что вместо среднедушевого $ВВП_{\Pi}$ использовали показатель среднемесячной начисленной заработной платы (l) [23]. Также в данном случае не было необходимости учитывать в расчётах эластичность выпуска по труду (формула 4) [24, 27].

$$\text{Непрямые затраты}_{A+P} = 100\,000 \times \left(a \times A \times \frac{12 \times 1}{48 \times 38} + (a - a \times A) \times P \times \frac{12 \times 1}{48 \times 38} \right) \quad (4),$$

где a — среднее количество рабочих часов в год (ч); l — среднемесячная начисленная заработная плата (руб. РФ); A — средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25]; P — средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25].

Для оценки влияния ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные с псориазом, был выполнен байесовский сетевой метаанализ на основе симуляций Монте-Карло в марковской цепи, для выполнения которого использовали пакет GeMTC 0.8-8 и программу JAGS по исходам, основанным на непрерывных данных.

Систематический поиск и отбор исследований для сетевого метаанализа проводили с помощью платформы обработки и анализа медицинской информации Dr. Evidence по clinicaltrials.gov [28], Eu Clinical Trials [29], Pubmed [30], International Clinical Trials Registry Platform [31], medRxiv [32]. Дата осуществления поиска 01.07.2021.

Для дальнейшей оценки влияния назначения ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, использовали значения снижения презентеизма и абсентеизма относительно группы контроля при терапии секукинумабом, полученные в проведённом сетевом метаанализе. Для оценки влияния увеличения доли пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получающих ГИБП, до 100% в расчёте на 100 000 пациентов через оценку влияния на ВВП использовали формулу 5, а через рыночную стоимость рабочего времени — формулу 6.

$$\text{Непрямые затраты}_{A+P \text{ при ГИБП}} = 100\,000 \times \left[(a \times a \times (A_1 - A_2) \times b) + (a \times (a - (A_1 - A_2) \times a) \times (P_1 - P_2) \times b) \right] \quad (5),$$

где α — эластичность выпуска по труду Кобба–Дугласа в РФ [24, 27]; a — среднее количество рабочих часов в год (ч); b — $ВВП_{\Pi}$ в час (руб. РФ); A_1 — средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25]; P_1 — средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25]; A_2 — средний процент снижения абсентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведённому метаанализу; P_2 — средний процент снижения презентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведённому метаанализу.

$$\text{Непрямые затраты}_{A+P \text{ при ГИБП}} = 100\,000 \times \left[a \times (A_1 - A_2) \times \frac{12 \times 1}{48 \times 38} + (a - a \times (A_1 - A_2)) \times (P_1 - P_2) \times \frac{12 \times 1}{48 \times 38} \right] \quad (6),$$

где a — среднее количество рабочих часов в год (ч); l — среднемесячная начисленная заработная плата (руб. РФ); A_1 — средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжёлым и тя-

жёлым псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25]; P_1 — средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [25]; A_2 — средний процент снижения абсентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведённому метаанализу; P_2 — средний процент снижения презентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведённому метаанализу.

Результаты и обсуждение

Для анализа не прямых экономических затрат у пациентов с псориазом через оценку влияния снижения работоспособности на ВВП был рассчитан среднедушевой ВВП в год (ВВПп), который составил 1 194 849 руб. РФ, а среднедушевой ВВПп в час — 1824 руб.

Для дальнейшей оценки непрямого экономического бремени псориаза в качестве источника информации о доле пропущенного рабочего времени (абсентеизм) и рабочего времени со сниженной работоспособностью при фактическом присутствии на рабочем месте (презентеизм) у пациентов с псориазом в РФ использовали опубликованные результаты кросс-секционного наблюдательного исследования Disease ATLAS [25], в котором показатели абсентеизма и презентеизма оценивали с помощью опросника производительности труда и повседневной активности (WPAI) [26].

В данном российском субанализе данных глобального исследования было показано, что не более 2% пациентов в условиях рутинной клинической практики получали ГИБП при том, что более чем у трети пациентов сохранялись проявления псориаза средней и тяжёлой степени. Во всей проанализированной когорте среди трудоустроенных пациентов среднее снижение работоспособности составило 33,2%. Средняя доля пропущенного времени работы (абсентеизм) в связи с псориазом составила 8,6%, средняя доля времени нарушенной трудоспособности при фактическом присутствии на работе (презентеизм) составила 27,9%, а среднее снижение активности — 36,2%. В субкогорте пациентов со средней и тяжёлой формами псориаза средняя доля абсентеизма составила 9,7%, а презентеизма — 34,5%, что согласуется международными данными [6, 9, 10, 13, 25]. В результате не прямое эконо-

мическое бремя, рассчитанное через оценку влияния на ВВП, составило 10,2 млрд руб. на 100 000 пациентов.

Непрямое экономическое бремя, связанное с абсентеизмом и презентеизмом, рассчитанное через применение рыночной стоимости рабочего времени, составило 17,9 млрд руб. на 100 000 пациентов.

При этом, сравнивая доли презентеизма и абсентеизма в структуре не прямых затрат, в случае двух типов подходов мы получили больший вклад презентеизма (абсентеизм — 25%, презентеизм — 75%).

Таким образом, экономическое бремя, связанное с абсентеизмом и презентеизмом, в расчёте на 100 000 пациентов с псориазом в 2018 г. в РФ, рассчитанное через оценку влияния на ВВП, составило 10,2 млрд руб./год (или 101 862 руб./год на 1 пациента), а через применение рыночной стоимости рабочего времени, — 17,9 млрд руб./год (или 178 921 руб./год на 1 пациента) с преобладанием вклада презентеизма.

Учитывая клинические проявления псориаза, рассчитанное не прямое экономическое бремя заболевания, связанное с абсентеизмом и презентеизмом, а также преобладание топической терапии среди назначений согласно опубликованным данным [25], мы выполнили оценку влияния увеличения доли пациентов, получающих ГИБП, на не прямое экономическое бремя заболевания.

Для оценки влияния ГИБП на показатели абсентеизма и презентеизма был проведён байесовский сетевой метаанализ [33]. Был выполнен поиск научных публикаций по сравнительной оценке влияния ГИБП на показатели абсентеизма и презентеизма по опроснику WPAI [26]. Целевой популяцией в исследовании были российские пациенты старше 18 лет со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом. В сетевой метаанализ были включены исследования с участием пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получавших какой-либо ГИБП: адалимумаб, гуселькумаб, иксекизумаб, инфликсимаб, нетакимаб, секукинумаб, этанерцепт, тофацитиниб.

Оцениваемыми исходами были показатели презентеизма и абсентеизма по опроснику WPAI. Анализ проводился как с использованием модели фиксированных эффектов, так и с применением модели случайных эффектов с использованием информативных априорных распределений (что оптимально при осуществлении сравнения нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований).

Соответствие модели исследовали путём сравнения информационного критерия отклонения (DIC — от англ. Deviance information criterion) и апостериорного среднего остаточного отклонения для модели фиксированных эффектов и модели случайных эффектов.

В результате проведённого последовательного поиска исследований для анализа презентеизма было включено 6 исследований, из них 5 — с двумя группами сравнения, 1 исследование — с тремя группами. Из всех исследований было 4 группы контроля, 1 группа адалимумаба, 1 группа этанерцепта, 1 группа иксекизумаба, 2 группы секукинумаба, 2 группы устекинумаба. D_{res} (mean sum of residual deviance — средняя сумма остаточных отклонений) составила 13,4, P_d (sum of the leverages of each data point) 12,9, DIC 26,3. Коэффициент гетерогенности $I^2=11\%$.

При проведении аналогичного поиска и отбора публикаций в контексте оценки влияния ГИБП на показатели абсентеизма по опроснику WPAI было обнаружено 5 исследований, все из которых включали две группы сравнения, всего было 3 группы контроля, 3 группы иксекизумаба, 2 группы секукинумаба, 2 группы устекинумаба. D_{res} составила 9,6, P_d 8,7, DIC 18,4. Коэффициент гетерогенности $I^2=7\%$.

Результаты непрямого сравнения показали, что все ГИБП имеют тенденцию к снижению показателей презентеизма и абсентеизма у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, при этом в группе секукинумаба были продемонстрированы статистически значимые различия в снижении показателей презентеизма по опроснику WPAI относительно группы контроля (рис. 1, 2).

В дальнейшем для оценки влияния увеличения доли пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, получающих ГИБП, до 100% использовались значения снижения презентеизма и абсентеизма относительно группы контроля при терапии секукинумабом.

Проведённые расчёты (по формулам 5, 6) показали, что назначение ГИБП может приводить к снижению ежегодного непрямого экономического бремени на 4,9 и 8,6 млрд рублей на 100 000 экономически активных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом или на 49 244,2 и 86 497,4 руб. РФ в пересчёте на 1 пациента со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом в год при расчёте через оценку влияния на ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени соответственно.

При этом интересно отметить, что по данным IQVIA Forecast Link количество пациенто-лет биологической терапии псориаза

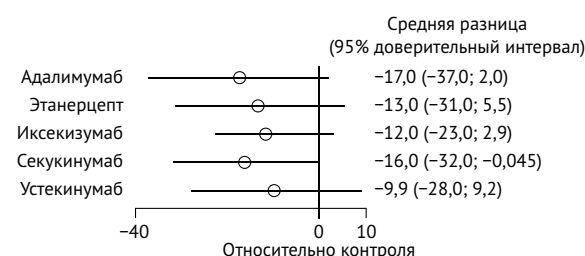


Рис. 1. Форест-диаграмма сетевого метаанализа, построенная относительно контроля для оценки влияния на параметры презентеизма

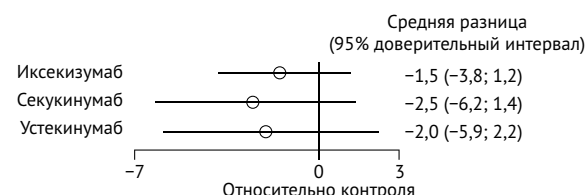


Рис. 2. Форест-диаграмма сетевого метаанализа, построенная относительно контроля для оценки влияния на параметры абсентеизма

в Российской Федерации в 2018 г. составило 1573 тыс. (2,1%), тогда как небиологической терапии — 73 659 тыс. (97,9%). В 2020 г. абсолютные показатели увеличились (пациенто-лет биологической терапии — 1637 тыс., небиологической — 77 215 тыс.), соотношение же осталось прежним.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании медицинской потребности в области терапии среднетяжёлого и тяжёлого псориаза. При этом в результате анализа не прямых затрат, которые часто не учитывают при оценке экономического бремени заболевания, можно сделать вывод, что назначение более дорогостоящих ГИБП, несмотря на увеличение прямых затрат, связанных с терапией, приводит к снижению не прямой экономической нагрузки на государство. Для полноценного анализа экономической целесообразности увеличения доли пациентов, получающих дорогостоящие ГИБП, необходима комплексная оценка экономического бремени заболеваний, включающего все типы затрат, связанные с псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести.

Наше исследование ещё раз продемонстрировало, что несмотря на сложность оценки определения не прямых затрат, связанных со снижением работоспособности и качества жизни пациентов, включение данного типа затрат в фармакоэкономический анализ может способствовать более рациональному распределению ресурсов, демонстрируя скрытое экономическое бремя заболевания для всех участников системы здравоохранения, а также показывая, что назначение более дорогостоящей терапии,

несмотря на очевидное увеличение прямых медицинских затрат, приводит к снижению не прямой экономической нагрузки на государство и общество в целом.

Выводы

1. Снижение работоспособности пациентов с псориазом ведёт к значительным непрямым затратам.

2. Все генно-инженерные биологические препараты имеют тенденцию к снижению показателей презентеизма и абсентеизма у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом.

3. Увеличение доли пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты, среди пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом приводит к значительному снижению ежегодного непрямого экономического бремени, связанного со сниженной работоспособностью.

Участие авторов. Е.А.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; С.К.З. — руководство работой, концепция и дизайн исследования, редактирование

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2011;(1):42–50. [Omelyanovsky VV, Avxenteva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Methodological issues of cost of illness analysis. *Medical Technologies. Assessment and choice.* 2011;(1):42–50. (In Russ.)] EDN: OJMZGN.

2. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». *Клинические рекомендации. Псориаз.* 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/866> (дата обращения: 15.08.2021). [Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya “Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov”. *Klinicheskie rekomendatsii. Psoriaz.* (All-Russian public organization “Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists”. Clinical guidelines. Psoriasis. 2020.) <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/866> (access date: 15.08.2021). (In Russ.)]

3. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016;4(2):3–14. [Yagudina RI, Serpik VG. Metodologiya analiza zatrat. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika.* 2016;4(2):3–14. (In Russ.)] EDN: VZZGSJ.

4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. *Фармакоэкономика.* Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс; 2018. 237 с. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG.

Farmakoekonomika. Uchebnoe posobie. (Pharmacoeconomics. Tutorial.) Rostov-na-Donu: Feniks; 2018. 237 p. (In Russ.)]

5. Allen H, Bunn WB, Naim AB. The self-reported health and productivity burden of autoimmune disorders at a major self-insured employer. *J Occup Environ Med.* 2012;54(9):1049–1063. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3182602447.

6. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003–2011. *PLoS One.* 2012;7(12):e52935. DOI: 10.1371/journal.pone.0052935.

7. Berger K, Ehlken B, Kugland B, Augustin M. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *J Ger Soc Dermatology.* 2005;3(7):511–518. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2005.05729.x.

8. Levy AR, Davie AM, Brazier NC, Jivraj F, Albrecht LE, Gratton D. Economic burden of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. *Int J Dermatol.* 2012;51(12):1432–1440. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05359.x.

9. Schmitt JM, Ford DE. Work limitations and productivity loss are associated with health-related quality of life but not with clinical severity in patients with psoriasis. *Dermatology.* 2006;213(2):102–110. DOI: 10.1159/000093848.

10. Jacobs P, Bissonnette R, Guenther LC. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases — Focusing on work productivity and disability. *J Rheumatol.* 2011;38:55–61. DOI: 10.3899/jrheum.110901.

11. Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2020;31(7):537–549. DOI: 10.1007/s40273-013-0056-3.

12. Schultz AB, Chen CY, Edington DW. The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2019;27(5):365–378. DOI: 10.2165/00019053-200927050-00002.

13. Fowler JF, Duh MS, Rovba L, Buteau S, Pinheiro L, Lobo F. The impact of psoriasis on health care costs and patient work loss. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5):772–780. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.06.043.

14. Olsen JA, Richardson J. Production gains from health care: What should be included in cost — effectiveness analyses? *Soc Sci Med.* 1999;49(1):17–26. DOI: 10.1016/s0277-9536(99)00116-1.

15. Ивахненко О.И., Авксентьева М.В., Максимова Л.В. Методы учёта не прямых затрат в оценке технологий здравоохранения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2013;(1):29–35. [Ivahnenko OI, Avksenteva MV, Maksimova LV. Methods for estimating indirect costs in health technology assessment. *Medical Technologies. Assessment and choice.* 2013;(1):29–35. (In Russ.)] EDN: OMHRII.

16. Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, Kristiansen IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology (Oxford).* 2020;51(9):1618–1627. DOI: 10.1093/rheumatology/kes074.

17. Pritchard C, Sculpher M. *Productivity costs: Principles and practice in economic evaluation.* Office of Health Economics; 2000. p. 1–105.

18. Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ.* 1995;14(2):171–189. DOI: 10.1016/0167-6296(94)00044-5.

19. Van Den Hout WB. The value of productivity: Human-capital versus friction-cost method. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):89–91. DOI: 10.1136/ard.2009.117150.

20. Williams A. Cost-effectiveness analysis: Is it ethical? *J Med Ethics*. 1992;18(1):7–11. DOI: 10.1136/jme.18.1.7.

21. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. <https://mednet.ru/> (дата обращения: 02.08.2021). [Central'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. (Central Research Institute of Health Organization and Informatization.) <https://mednet.ru/> (access date: 02.08.2021). (In Russ.)]

22. Статистический сборник, 2017 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 08.10.2020). [Statisticheskiy sbornik, 2017 god. (Statistical compendium, 2017.) Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2018. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (access date: 08.10.2020). (In Russ.)]

23. Федеральная служба государственной статистики. Рынок труда, занятость и заработная плата. https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries (дата обращения: 16.10.2020). [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Rynok truda, zanyatost' i zarabotnaya plata. (Federal State Statistics Service. Labor market, employment and wages.) https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries (access date: 16.10.2020). (In Russ.)]

24. Демиденко М., Кузнецов А. Оценка равновесного реального ВВП с использованием производственной функции. *Банкаўскі веснік*. 2011;(4):42–46. [Demidenko M, Kuznetsov A. Estimating Equilibrium Real GDP Using a Production Function. *Bankaŭski vesnik*. 2011;(4):42–46. (In Russ.)]

25. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодерезкина Е.А., Гиллотю И., Тиан Х., Ховэ Т., Петри Г. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(3):67–76. [Bakulev AL, Fitileva TV, Novoderezhkina EA, Gilloty I, Tian Kh, Khove T, Pietri G. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy

issues. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(3):67–76. (In Russ.)] DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76.

26. Кричевская О.И., Вакуленко О.Ю., Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. О некоторых подходах к количественной оценке снижения производительности труда при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):90–97. [Krichevskaya OI, Vakulenko OYu, Goryachev DV, Erdes ShF. SOME Approaches to quantitative evaluation of reduced productivity in subjects with rheumatic diseases. *Rheumatology science and practice*. 2012;54(5):90–97. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1188.

27. Пшеничникова С.Н., Романюк И.Д. Анализ производственной функции Кобба–Дугласа для экономики России и ряда стран региона центральной и восточной Европы. *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Экономика. Социология. Менеджмент*. 2017;7(3):148–166. [Pshenichnikova SN, Romanuk ID. Analysis of Cobb–Douglas production function for the economies of Russia and several countries of the cee-region. *Izvestiya Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Ekonomika. Sotsiologiya. Menedzhment*. 2017;7(3):148–166. (In Russ.)] EDN: ZUFIEH.

28. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/> (access date: 16.10.2020).

29. *EU Clinical Trials Register*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (access date: 02.08.2021).

30. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (access date: 02.08.2021).

31. *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform> (access date: 02.08.2021).

32. *MedRxiv.org — the preprint server for Health Sciences*. <https://www.medrxiv.org/> (access date: 02.08.2021).

33. Омеляновский В.В., Хачатрян Г.Р., Никитина А.В., Антонов А.А., Васильева Ю.В. Методические рекомендации по выполнению сетевого метаанализа. ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России; 2019. с. 1–68. [Omelyanovskiy VV, Khachatryan GR, Nikitina AV, Antonov AA, Vasilyeva YuV. *Methodological recommendations for the implementation of a network meta-analysis*. FSBI TSEKMP of the Ministry of Health of Russia; 2019. p. 1–68. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Новодерезкина Евгения Алексеевна, соискатель, Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва, Россия; evgenyanovoderezhkina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>

Зырянов Сергей Кенсаринович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва, Россия; zyryanov-sk@rudn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Author details

Evgeniya A. Novoderezhkina, PhD student, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia; evgenyanovoderezhkina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7657-5973>

Sergey K. Zyryanov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of General and Clinical Pharmacology chair, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia; zyryanov-sk@rudn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Изучение природной очаговости инфекций, передающихся клещами, в Республике Татарстан

В.А. Бойко¹, Т.А. Савицкая^{1*}, В.А. Трифонов¹,
И.В. Серова¹, Д.Н. Петрова¹, Г.Ш. Исаева^{1,2}

¹Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

В работе представлена история изучения инфекций, передающихся клещами, которое проводили в Казанском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии, и анализ современной эпидемиологической ситуации в плане клещевых инфекций в Республике Татарстан. Клещевой энцефалит ранее был достаточно полно изучен в природных очагах таёжной зоны СССР, однако в отношении особенностей его распространения в лесостепной зоне сведения практически отсутствовали. Возникновение ряда вспышек этого заболевания на территории Татарской АССР и соседних республик и придало исследованиям в этом направлении особую актуальность. С 1955 г. в Казанском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии развернулась работа по выявлению и изучению природных очагов клещевого энцефалита в Среднем Поволжье. Эти исследования приобрели характер постоянного мониторинга и систематически продолжаются до настоящего времени. Было установлено, что основными переносчиками возбудителей иксодового клещевого боррелиоза в Татарстане являются два вида иксодовых клещей, тех же самых, что и при вирусном клещевом энцефалите. Выявлено сходство ареалов и основных закономерностей эпидемиологии вирусного клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза, а также возможность одновременной циркуляции возбудителей этих болезней (вируса и боррелий) в одной экосистеме. Исследования Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии по этиологии, эпидемиологии и профилактике инфекций, передающихся клещами, проводили в рамках многолетних наблюдений за состоянием популяций различных видов иксодовых клещей в физико-географических районах Республики Татарстан, начиная с 50-х годов XX столетия. Это позволило проследить изменения их пространственной структуры и оценить их современное эпизоотологическое значение. Осуществлено ландшафтно-эпидемиологическое районирование территорий республики по «клещевым инфекциям». Начиная с 2012 г. начато изучение новых инфекций: моноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза человека.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, вирусный клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз человека.

Для цитирования: Бойко В.А., Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Серова И.В., Петрова Д.Н., Исаева Г.Ш. Изучение природной очаговости инфекций, передающихся клещами, в Республике Татарстан. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):832–840. DOI: 10.17816/KMJ2022-832.

*Для переписки: tatasav777@mail.ru

Поступила 09.02.2022; принята в печать 25.02.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: tatasav777@mail.ru

Submitted 09.02.2022; accepted 25.02.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-832

Study of natural foci of infections transmitted by ticks in the Republic of TatarstanV.A. Boyko¹, T.A. Savitskaya^{1*}, V.A. Trifonov¹, I.V. Serova¹, D.N. Petrova¹, G.Sh. Isaeva^{1,2}¹Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;²Kazan State Medical University, Kazan, Russia**Abstract**

The paper presents the history of tick-borne infections' study, which was carried out at the Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, and an analysis of the current epidemiological situation of tick-borne infections in the Republic of Tatarstan. Tick-borne encephalitis was previously quite fully studied in the natural foci of the taiga zone of the USSR, but there was practically no information regarding the features of its distribution in the forest-steppe zone. The occurrence of a number of outbreaks of this disease in the territory of the Tatar ASSR and neighboring republics made research in this direction particularly relevant. Since 1955, the Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology has begun work to identify and study natural foci of tick-borne encephalitis in the Middle Volga region. These studies have acquired the character of constant monitoring and are being systematically continued up to the present time. It was found that the main carriers of ixodid tick-borne borreliosis pathogens in Tatarstan are two types of ixodid ticks, the same as in viral tick-borne encephalitis. The similarity of the areas and basic patterns of the epidemiology of viral tick-borne encephalitis and borreliosis, as well as the possibility of the simultaneous circulation of the causative agents of these diseases (virus and borrelia) in the same ecosystem, has been revealed. Studies of the Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology on the etiology, epidemiology and prevention of infections transmitted by ticks were carried out as part of long-term observations of the state of populations of various types of ixodid ticks in the physical and geographical regions of the Republic of Tatarstan, starting from the 50s of the XX century. This made it possible to trace changes in their spatial structure and assess their current epizootological significance. Landscape and epidemiological zoning of the republic's territories according to "tick-borne infections" has been carried out. Starting from 2012, new infections have been studied: monocytic ehrlichiosis and human granulocytic anaplasmosis.

Keywords: natural focal infections, viral tick-borne encephalitis, ixodid tick-borne borreliosis, monocytic ehrlichiosis, human granulocytic anaplasmosis.

For citation: Boyko VA, Savitskaya TA, Trifonov VA, Serova IV, Petrova DN, Isaeva GSh. Study of natural foci of infections transmitted by ticks in the Republic of Tatarstan. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):832–840. DOI: 10.17816/KMJ2022-832.

Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, включают группу нозологических форм, имеющих наибольшее значение в инфекционной патологии, к которым относятся вирусный клещевой энцефалит (ВКЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), а также моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ). Кроме того, как указывают М.Э. Коренберг и соавт., во многих субъектах Российской Федерации диагностированы и серологически верифицированы далеко не единичные клинически выраженные случаи, вызванные одновременно возбудителями ВКЭ и ИКБ, ВКЭ и ГАЧ, ИКБ и ГАЧ, а также заболевания иной сочетанной этиологии [1].

Первое клиническое описание ВКЭ дал отечественный исследователь А.Г. Панов в 1935 г. [2]. Наркомздрав организовал для этого экспедицию, начальником был назначен профессор Л.А. Зильбер. 29 мая 1937 г. впервые было установлено, что основной резервуар и переносчик этого заболевания — клещ. Были подробно

изучены эпидемиология, клиническая картина и профилактика данной инфекции.

Клещевой энцефалит ранее был уже достаточно полно изучен в природных очагах таёжной зоны СССР, однако в отношении особенностей его распространения в лесостепной зоне сведения практически отсутствовали. Возникновение ряда вспышек этого заболевания на территории Татарской АССР и соседних республик и областей (в том числе считавшихся благополучными по этой нейроинфекции) придало исследованиям в этом направлении особую актуальность.

С 1955 г. в Казанском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии (КНИИЭМ) развернулась работа по выявлению и изучению природных очагов клещевого энцефалита в Среднем Поволжье, с 1992 г. — очагов ИКБ, с 2010 г. — распространения МЭЧ и ГАЧ среди населения. Эти исследования приобрели характер постоянного мониторинга и систематически продолжаются до настоящего времени.

В результате широкомасштабных экспедиционных и лабораторных работ, проводившихся под руководством профессоров В.А. Бойко и Г.Х. Гильмановой, была дана характеристика природных очагов клещевого энцефалита на территории Татарской, Марийской, Удмуртской, Чувашской и Мордовской АССР, а также Пензенской и Ульяновской областей, а к концу 1970-х годов сформулированы концептуальные положения о зоогеографических, эпизоотических и эпидемиологических особенностях этой нейроинфекции в Средневожском регионе.

Открытие возбудителей лаймской болезни (ИКБ) — нозологической формы, клиническое описание которой насчитывает вековую историю, — произошло в 1984 г., а в 1985 г. она была верифицирована серологически [3]. В 1992 г. эта нозологическая форма под названием «Болезнь Лайма» была включена в официальную отчётную статистику Роспотребнадзора.

В Республике Татарстан ИКБ официально регистрируется с 1992 г., хотя заболевание по типу «клещевой кольцевидной эритемы» было зафиксировано у одного сотрудника противоэпидемического отряда по борьбе с ВКЭ в Набережно-Челнинском районе ТАССР в 1963 г. [4].

За 65 лет (1955–2019) специалистами республики накоплена представительная база знаний, характеризующая региональные особенности биологической структуры природных очагов эпидемически значимых в регионе нозологических форм (ВКЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ), их эпизоотической активности, эпидемиологического и клинического проявления, а также комплекса мероприятий по лечению пациентов, специфической и неспецифической защите населения от заражения.

Опубликованная информация насчитывает более 700 научных сообщений, в том числе 19 диссертационных работ, а также 11 коллективных монографий и 4 учебных пособия, обобщающих результаты этапов и фрагментов комплексных исследований.

Информационной базой послужили многолетние (1955–2019) материалы натурных наблюдений за элементами очаговых комплексов в экспедициях по муниципальным районам Татарстана, стационарных исследований в ключевых природно-территориальных комплексах, а также результаты целевых командировок специалистов лаборатории природно-очаговых инфекций (под руководством и личным участии профессора В.А. Бойко) для расшифровки групповых заболеваний и вспышек ВКЭ среди населения.

Общая протяжённость произвольных и фиксированных маршрутов по учёту и сбору клещей составила 3786 км. Всеми способами собрано и определено до вида 156 944 иксодовых клеща, в том числе 141 400 *I. persulcatus* и *I. ricinus* всех фаз развития. На спонтанную инфицированность взрослых клещей возбудителями ВКЭ и ИКБ обследовано 8560 особей указанных видов.

На наличие специфических антител к возбудителям ВКЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ обследована сыворотка крови у 4086 человек [5].

В анализе были также использованы [6, 7]:

1) собственные расчётные данные о биотопической преференции клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus*, их доминирование у мелких лесных млекопитающих и иксодофауны, результаты определения спонтанной инфицированности переносчиков (*I. persulcatus* и *I. ricinus*) возбудителями ВКЭ и ИКБ;

2) лесотаксационные сведения по породному и возрастному составам древостоя в 124 участковых лесничествах Гослесфонда республики;

3) физико-географическое и ландшафтное районирование территории Татарстана;

4) данные о плотности населения (чел./км²) в муниципальных районах республики (Госкомстат РТ);

5) информация о заболеваемости населения ВКЭ и ИКБ за весь период регистрации (Управление Роспотребнадзора по РТ).

В краевой инфекционной патологии ВКЭ впервые был описан Г.Л. Хасисом в 1949 г. в Ямашинском районе республики. Включён в государственную статистическую отчётность с 1951 г.

Характерная черта биологической структуры природных очагов ВКЭ региона — полигостальность вируса. На основе зоогеографических и экологических тестов, с учётом вирусологического и серологического анализа полевого и экспериментального материалов, среди 270 обследованных таксонов позвоночных и беспозвоночных животных, связанных с лесными биоценозами региона, ядро трёхчленной паразитарной системы формируют вместе с патогенным 32 вида животных в качестве главных и дополнительных взаимодействующих групп видовых популяций. Группу главных видов, обеспечивающих циркуляцию возбудителя в очагах, образуют млекопитающие (лось, заяц-беляк, корова, полёвка рыжая, лесная мышь), птицы (дрозд певчий, рябинник, лесной конёк, соловей восточный), иксодовые клещи (*I. persulcatus*, *I. ricinus*), гамазовые клещи (*Haemogamasus nidi*), блохи (*Ceratophyllus penicilliger*).

Первостепенное значение в прокормлении переносчиков имеют дикие и домашние млекопитающие. Региональный мониторинг эпизоотической активности природных очагов ВКЭ в лесах зональных ландшафтов Среднего Поволжья даёт основание утверждать первостепенное значение рыжей полёвки в прокормлении ювенильных фаз развития таёжного (*I. persulcatus*) и лесного (*I. ricinus*) клещей. За 30 лет наблюдения средние индексы прокормления популяциями рыжей полёвки личинок и нимф составляла у *I. ricinus* 60,0%, а у *I. persulcatus* — 78,0% общего числа клещей, снятых с 8 видов мелких лесных млекопитающих [8].

Птицы занимают подчинённое положение, но отдельные виды с ранней миграционной активностью играют значительную роль в распространении иксодид в периоды местных кочёвок и осеннего отлёта [9].

За 64 года официальной регистрации в Татарстане отмечено 2152 случая заболевания ВКЭ. Из этого количества случаев заражение 92,2% (1983 заболевших) произошло на территории Закамья, 7,6% (165 человек) — на территории Предкамья, 0,2% (4 больных) — в Предволжье. Неравнозначность эпидемического проявления очагов ВКЭ в трёх физико-географических регионах республики обусловлена своеобразием природных и социальных факторов в их ландшафтных подзонах.

Клинико-эпидемиологическое проявление очагов ВКЭ в Татарстане периода 40–60-х годов прошлого столетия характеризовалось групповыми заболеваниями, вспышками, а также сравнительно высоким количеством больных с очаговыми поражениями [10, 11]. В последующие десятилетия в эпидемиологии ВКЭ стала превалировать спорадическая заболеваемость, а в клинической картине — менингеальные и стёртые формы [12].

Мониторинг за заболеваемостью населения ИКБ в Республике Татарстан показал, что с момента официальной регистрации случаи ИКБ отмечены в 21 (из 43) административном районе республики и г. Казани. Заболеваемость в отдельные годы варьировала в среднем по республике от 0,1 до 3,3 на 100 тыс. населения. Наибольшие показатели (8,6; 6,5; 6,0) отмечены в Лениногорском, Елабужском и Агрызском районах соответственно.

Обращает на себя внимание неравномерность распределения заболеваний по территории республики. Так, в Предволжье зарегистрирован всего 1 случай ИКБ (Апастовский район). Из 15 административных районов За-

падного и Восточного Предкамья случаи заболевания отмечены в 6 районах: Агрызском, Елабужском, Мамадышском, Менделеевском, Сабинском, Высокогорском районах, а также среди жителей г. Казани. Наконец, в Закамье случаи ИКБ зарегистрированы на территории 14 из 21 административного района этого региона. Своеобразие пространственного распределения заболеваний обусловлено, на наш взгляд, эпизоотической и эпидемиологической неравнозначностью двух переносчиков боррелий — клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus*.

Ландшафтно-эпидемиологическое районирование территорий республики показало, что в подтаёжной ландшафтной подзоне диагноз ИКБ подтверждён у $43,2 \pm 1,8\%$ общего количества заболевших, взятых в анализ. Заболеваемость составила $24,9 \pm 1,4$ на 100 тыс., иммунная прослойка среди местного населения — $8,2 \pm 1,1\%$ [13, 14]. Относительная численность таёжного клеща (*I. persulcatus*) варьировала от 51,1 (вторая половина XX века) до 18,7 (первое десятилетие XXI века) особей на единицу учёта, а спонтанная заражённость переносчика боррелиями не определялась.

В ландшафтной подзоне широколиственных лесов было зарегистрировано $2,0 \pm 0,5\%$ общей заболеваемости; показатель заболеваемости — $1,8 \pm 0,4$ на 100 тыс., иммунная прослойка составила $5,2 \pm 0,9\%$. Относительная численность лесного клеща (*I. ricinus*) варьировала от 31,4 (вторая половина XX века) до 9,2 (первое десятилетие XXI века) особей на 1 фл./км, а спонтанная заражённость переносчика в среднем составляла $16,8 \pm 2,0\%$.

В ландшафтах типичной и южной лесостепной подзоны (Закамье) ИКБ переболели $50,0 \pm 1,8\%$ анализируемой совокупности заболевших в Татарстане. Показатель заболеваемости — $25,0 \pm 1,8$ на 100 тыс.; иммунная прослойка населения достигала 9%, а относительная численность *I. persulcatus* снизилась с 74,9 особи на единицу учёта во второй половине XX века до 11,9 особи в первые 15 лет XXI века [14, 15].

Природные очаги ИКБ расположены на всей территории Республики Татарстан, наиболее активные находятся в 17 районах северо-восточного Предкамья и Закамья [14].

Исследования ФБУН КНИИЭМ по этиологии, эпидемиологии и профилактике инфекций, передающихся клещами (ВКЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ), проводили в рамках многолетних наблюдений за состоянием популяций различных видов иксодовых клещей в физико-географических районах Республики Татарстан, начи-

ная с 50-х годов XX столетия. Это позволило проследить изменения их пространственной структуры и оценить их современное эпизоотологическое значение. Наибольшие показатели спонтанной заражённости (до 47%) возбудителями ИКБ характерны для таёжного клеща *I. persulcatus*. Максимальная заражённость (47,0%) выявлена у самок таёжного клеща *I. persulcatus*. Спонтанная же инфицированность самок лесного клеща *I. ricinus* в среднем составила 16,3% с вариациями от 9,3 до 28,6% ($t=1,1-4,0$). Заражённость самцов клещей либо равнозначна заражённости самок (клещ *I. ricinus*, $t \leq 1$), либо достоверно меньше (*I. persulcatus*, $t=4,5$) [14, 15].

Следовательно, заражённость клещей (самок и самцов) боррелиями может варьировать в широких пределах — от 0,0 до 50,0%, а инфицированность таёжного клеща превысила заражённость лесного клеща в 3 раза ($t=3,0$) [14, 15]. С учётом большей агрессивности в нападениях на человека клещей *I. persulcatus*, их заражённости (особенно самок) боррелиями можно с уверенностью говорить и о большей эпидемиологической значимости в республике природных очагов ИКБ, связанных с этим видом переносчиков.

Ареал *I. persulcatus* в республике занимает целиком территории Низменного и Высокого Закамья, северных и северо-восточных районов Предкамья, а также группу районов центрального Предкамья (зона симпатрии).

Зона симпатрии (совместного обитания) *I. ricinus* и *I. persulcatus* занимает территорию центрального Предкамья. Далее на север и северо-восток Предкамья и на всю территорию Закамья республики распространяется ареал *I. persulcatus*. К концу XX века зона симпатрии сместилась на северо-восток и к настоящему времени занимает территории Атинского, Арского, Тюлячинского, Сабинского и Мамадышского районов, а в юго-западной части Предкамья (зона бывшей симпатрии двух видов) встречаются исключительно популяции *I. ricinus* [15].

Типичные места обитания иксодовых клещей — лесонасаждения зональных и интразональных ландшафтов республики. Клещи *I. ricinus* встречаются практически во всех растительных сообществах лесного фитоценоза. Вместе с тем, численность их в зависимости от типа лесонасаждений и ландшафта, а также от места размещения популяций в границах ареала вида варьирует в широком диапазоне.

Половозрелые клещи *I. persulcatus* и *I. ricinus* нападают, как правило, на крупных по разме-

рам виды млекопитающих, в том числе и на человека, реже — на крупных птиц. Личинки и нимфы этих видов клещей выкармливаются преимущественно на мелких млекопитающих и птицах; иногда они встречаются на пресмыкающихся, ещё реже — на земноводных [16].

С учётом накопленной информации о спонтанной заражённости позвоночных животных боррелиями были проанализированы трофические связи клещей-переносчиков боррелий с мелкими млекопитающими. В лесах зональных и интразональных ландшафтов Республики Татарстан зарегистрировано 14 видов мелких млекопитающих (по данным учёта за 1953–2005 гг.) [12]. Абсолютный доминантный вид в лесонасаждениях региона — рыжая полёвка, доля которой в общих многолетних сборах составила около 60%.

Анализ феномена природной очаговости ИКБ на территории Татарстана позволил заключить следующее. Трёхчленную паразитарную систему природных очагов ИКБ составляют возбудители болезни — боррелии геновидов *B. garinii* и *B. afzelii*. Их резервуары — мелкие лесные млекопитающие, преимущественно рыжая полёвка и мышь лесная, а переносчики возбудителей — иксодовые клещи, главные среди которых — *I. persulcatus* и *I. ricinus* [12].

Использование препарата DDT при двукратной обработке очаговых территорий позволило достигать акарицидного эффекта до 5–10 лет с постепенным восстановлением популяции переносчика до исходного уровня. Фосфороорганические препараты при наземной обработке давали кратковременный (сезонный) эффект. После запрета применение DDT из-за его высокой токсичности для биоты экосистем и аккумуляции в природных объектах использовали только фосфороорганические акарициды [13]. Причём площади обработок из года в год сокращались.

Вместе с тем, на фоне недостаточной специфической профилактики и сокращения неспецифической, лоймопотенциал природных очагов ВКЭ в целом по республике не реверсировал к своему исходному состоянию времён 1950–1960-х годов. Заболеваемость населения стабильно снижалась, и, как показали наши наблюдения, трансформировалось население лесных видов иксодовых клещей (основных переносчиков ВКЭ) в сторону снижения их численности и продуктивности популяций. Так, в Приказанском регионе относительная численность имаго клещей *I. ricinus* в первом десятилетии XXI века достоверно снизилась в 2,1 раза ($t \geq 2,5$ при $p=0,01$), а показатели прокормления

преимагинальных фаз развития этого вида — в 6 раз ($t \geq 3,1$ при $p=0,01$) в сравнении с 60-ми годами XX века [14, 15].

Анализ динамики среднегодовых показателей относительной численности имаго *I. persulcatus* за период непрерывных наблюдений в очагах ВКЭ Закамья Татарстана выявил два 3-летних подъёма обилия клещей, каждый из которых сменялся периодами длительных спадов численности. Первый полный цикл от подъёма до подъёма составил 21 год, а продолжительность второго цикла пока определить не удаётся из-за сохранения численности *I. persulcatus* на низком уровне.

К наиболее существенным перестройкам хорологической структуры популяций таёжного (*I. persulcatus*) и лесного (*I. ricinus*) клещей на соответственно южной и восточной периферии их ареалов в Среднем Поволжье относятся:

- сокращение ареала *I. persulcatus* и экспансия освобождённых территорий экологически близким видом *I. ricinus*;

- сравнительно низкие показатели вирусофорности *I. persulcatus* и *I. ricinus*, а также заболеваемости населения ВКЭ (с превалированием лёгких форм болезни);

- сокращение численности и продуктивности популяций *I. persulcatus* (в большей степени) и *I. ricinus* (в меньшей), а также увеличение в лесах доли ксерофильных видов клещей рода *Derma-centor*;

- также нельзя исключать и генотипическую перестройку экотипов ВКЭ с накоплением в очагах слабовирулентных штаммов западного геноварианта, вызывающих инаппарантные клинические формы болезни.

Таким образом, принимая во внимание изложенные факты, можно полагать наличие идущего процесса элиминации главных элементов очагового комплекса: возбудителя инфекции и их кровососущих переносчиков — источников заражения человека. Факторы, индуцирующие этот процесс, — ускоренные темпы преобразования природно-очаговых комплексов зооантропонозов, вызванные мощным антропогенным прессингом, простирающимся от глубин литосферы и гидросферы до околоземного пространства, а также проявлением естественного «теплого» климатического периода, в котором находится в настоящее время планета, и техногенной деятельностью людей, усиливающих парниковый эффект атмосферы.

Несмотря на относительную продолжительность мониторинга природно-очаговых инфекций в Татарстане, проблема этой группы болезней, наряду с полученными результата-

ми, анонсировала и ряд задач, требующих своего разрешения.

1. Определение статуса эндемичности ландшафтов Татарстана по ВКЭ путём эпизоотологических исследований, генотипирования выделенных из иксодовых клещей штаммов вируса на ключевых пунктах наблюдения; оценка эпидемического, клинического проявления и иммунной прослойки (иммуноглобулины G и M). Для этого необходима организация 8 ключевых пунктов наблюдения в 4 ландшафтных подзонах, в том числе слабо информативных территорий: на крайнем юго-западе (часть типичной и южной лесостепной подзоны) и на северо-западе республики (южная таёжная подзона).

2. Пролонгирование мониторинга состояния главных сочленов автохтонных природно-очаговых комплексов в связи с растущим антропогенным прессингом и глобальным потеплением климата.

3. Эпизоотический и эпидемиологический надзор за потенциальной иммиграцией в ландшафты Татарстана адвентивных патогенных агентов и их переносчиков (иксодовых клещей в фазах личинки и нимфы) из аридного пояса планеты перелётными птицами во время их весенних миграций.

4. При выполнении указанных работ большое значение приобретает точность систематической идентификации обследуемых зоологических и паразитологических объектов (до их видового уровня).

5. Исследование биотических и топических отношений патогенов инфекций, передающихся клещами, а также геморрагической лихорадки с почечным синдромом в условиях сочетанности их природно-очаговых комплексов и микст-инфицированности резервуаров и переносчиков.

Проведённые исследования по изучению эпизоотологических и эпидемических проявлений очагов инфекций, передающихся клещами, в Республике Татарстан позволяют сделать следующие выводы.

1. Высокой эпизоотической активностью, эпидемическим потенциалом и наибольшей оптимальностью условий для существования триады «возбудитель–резервуар–переносчик» характеризуются природные очаги типичной и южной лесостепной подзоны Закамского физико-географического региона.

2. Средние эпизоотические и эпидемические показатели, а также условия для существования очаговой триады определены в подтаёжной ландшафтной подзоне Предкамского физико-

географического региона и ландшафтной подзоне широколиственных лесов Предкамского и Предволжского физико-географических регионов.

3. Низкие эпидемические показатели и условия для жизнедеятельности очаговой триады (фитоценозы, социальные факторы) отмечены в группе природных очагов участка типичной и южной лесостепной подзоны на крайнем юго-западе Предволжского региона республики.

4. По результатам анализа и сравнения видового состава клещей можно заключить, что увеличение рекреационного и техногенного воздействия на лесонасаждения обуславливает деградацию населения иксодовых клещей. Это выражается в существенном (достоверном) сокращении численности с тенденцией к элиминации *I. persulcatus* и доминированию *I. ricinus* и *D. reticulatus*.

Ранее эрлихиозы и анаплазмозы были известны как инфекции, вызывающие заболевания только некоторых домашних животных (таких, как собаки, крупный и мелкий рогатый скот) и диких парнокопытных животных (например, буйволы, олени, лоси и др.). Это позволяет отнести их к природно-очаговым облигатно-трансмиссивным инфекциям. Жизненный цикл возбудителей МЭЧ и ГАЧ протекает в двух стадиях: размножения в иксодовых клещах, специфических переносчиках инфекции, и в позвоночных животных — их прокормителях. Резервуар инфекций включает как тех, так и других. Установлено, что заражение иксодовых клещей происходит при кровососании на инфицированных хозяевах. Структура резервуарных хозяев эрлихиозов и анаплазмозов варьирует в зависимости от типов ландшафтов и географического расположения местности.

Мониторинг циркуляции возбудителей МЭЧ и ГАЧ в России был начат на уровне федерального статистического наблюдения в 2012 г., диагностику инфицированности клещей данными возбудителями осуществляли в 54 субъектах Российской Федерации. Она показала, что доля положительных находок в среднем по России составила 5,14 и 4,21% соответственно. Рекогносцировочные исследования, проведённые в эндемичном по клещевым инфекциям регионе, каковым является территория Республики Татарстан, выявили достаточно выраженную заражённость иксодовых клещей эрлихиями и анаплазмами.

За период 2010–2019 гг. по Республике Татарстан было исследовано лабораторно методом

полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флюоресцентной детекцией 1423 экземпляра клещей *I. ricinus* и *D. reticulatus*, из них положительный результат на возбудитель МЭЧ был получен у 82 (5,7%) экземпляров клещей, на возбудитель ГАЧ — у 90 (6,3%). В целом инфицированность клещей возбудителями МЭЧ и ГАЧ значительно уступает инфицированности клещей боррелиями, которая составляет по Республике в среднем 12,2%. Однако она выше инфицированности клещей возбудителем ВКЭ, которая в среднем составляет 0,3% [12].

Для определения масштабов распространения МЭЧ и ГАЧ широко применяют методы определения антител к возбудителям инфекций среди населения. В результате таких обследований выявляют людей, у которых ранее инфекция протекала в скрытой форме.

За период 2012–2019 гг. при тестировании 2654 сывороток крови здоровых доноров в Республике Татарстан на специфические антитела (иммуноглобулины G) к антигенам *E. chaffeensis* и *A. phagocytophilum* с использованием иммуноферментного анализа установлено, что антитела к антигенам *A. phagocytophilum* выявлены в 3,3% случаев, к антигенам *E. chaffeensis* — в 4,5% [5].

Приведённые данные свидетельствуют о высокой частоте риска заражения людей в природных очагах МЭЧ и ГАЧ. В то же время на основании полученных данных можно предположить, что официально регистрируемый уровень заболеваемости не отражает полноту выявления клинически манифестных и инappарантных форм инфекции, вследствие чего у медицинских работников и населения не формируется должный уровень насторожённости в плане опасности для здоровья «новых», пока недостаточно изученных инфекций, передающихся клещами.

Своеобразие прокормления личинок и нимф клещей *I. ricinus* и *D. reticulatus* на мелких млекопитающих в лесонасаждениях адекватно отражается на эпизоотической активности природных очагов ВКЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ. Наличие одного механизма передачи и общих переносчиков возбудителей определяет возможность существования сочетанных очагов этих трансмиссивных природно-очаговых инфекций. По этой причине существует необходимость в проведении исследований по изучению риска заражения населения Республики Татарстан в природных очагах возбудителями инфекций, передающихся клещами, в зависимости от интенсивности эпизоотического процесса, активности социальных и природных факторов.

Участие авторов. В.А.Б. — руководство работой; Т.А.С., В.А.Т., И.В.С., Д.Н.П., Г.Ш.И. — сбор и обработка информации.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. *Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами*. М.: Комментарий; 2013. 462 с. [Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. *Prirodno-ochagovye infektsii, peredayushchiesya iksodovymi kleshchami*. (Natural focal infections transmitted by ixodid ticks.) M.: Kommentariy; 2013. 462 p. (In Russ.)]
2. Смородинцев А.А., Дубов А.В. *Клещевой энцефалит и его профилактика*. Л.: Медицина; 1986. 232 с. [Smorodintsev AA, Dubov AV, Osin NS. *Kleshchevoy entsefalit i ego profilaktika*. (Tick-borne encephalitis and its prevention.) L.: Meditsina; 1986. 232 p. (In Russ.)]
3. Коренберг Э.И. *Методические указания по эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике болезни Лайма. Эпидемиология*. М.: Типография Минздрава СССР; 1991. с. 9–15. [Korenberg EI. *Metodicheskie ukazaniya po epidemiologii, diagnostike, klinike i profilaktike Bolezni Lajma*. *Epidemiologiya*. (Guidelines for the epidemiology, diagnosis, clinic and prevention of Lyme disease. Epidemiology.) Tipografiya Minzdrava SSSR; 1991. p. 9–15. (In Russ.)]
4. Грачева О.К., Бойко В.А., Козлова Е.Г., Трифонов В.А. *Клещевой боррелиоз. Болезнь Лайма. Природные очаги зооантропонозов трансформированных ландшафтов Республики Татарстан во второй половине XX века*. Казань: Новое знание; 2001. с. 64–67. [Gracheva OK, Boyko VA, Kozlova EG, Trifonov VA. *Kleshchevoj borrelioz. Bolezn' Lajma. Prirodnye ochagi zoonoprozov transformirovannykh landshaftov Respubliki Tatarstan vo vtoroj polovine HXH veka*. (Tick-borne borreliosis. Lyme disease. Natural foci of zoonanthroposes of transformed landscapes of the Republic of Tatarstan in the second half of the 20th century.) Kazan': Novoe znanie; 2001. p. 64–67. (In Russ.)]
5. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Агафонова Е.В., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями в Республике Татарстан. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018;(1):15–20. [Savitskaya TA, Trifonov VA, Agafonova EV, Tyurin YuA, Isaeva GSh, Reshetnikova ID. Serological monitoring in the epidemiological surveillance system of feral herd infections in the Republic of Tatarstan. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy*. 2018;(1):15–20. (In Russ.)] EDN: YW1HXH.
6. Ступишин А.В. *Физико-географическое районирование Среднего Поволжья*. Казань: Изд-во Казанского ун-та; 1964. 197 с. [Stupishin AV. *Fiziko-geograficheskoe rayonirovanie Srednego Povolzh'ya*. (Physical-geographical zoning of the Middle Volga region.) Kazan': Izdatelstvo KGU; 1964. 197 p. (In Russ.)]
7. Ермолаев О.П. *Ландшафты Республики*. Казань: Слово; 2007. 410 с. [Ermolaev OP. *Landshafty Respubliki*. (Landscapes of the Republic.) Kazan: Slovo; 2007. 410 p. (In Russ.)]
8. Бойко В.А., Ивлиев В.Г., Аюпов А.С. *Иксодовые клещи в лесах Среднего Поволжья (лесостепная зона)*. Казань: Б. и.; 1982. 142 с. [Boyko VA, Ivliev VG, Ayupov AS. *Iksodovye kleshchi v lesakh Srednego Povolzh'ya (lesostepnaya zona)*. (Ixodid ticks in the forests of the Middle Volga region (forest-steppe zone).) Kazan': Bi; 1982. 142 p. (In Russ.)]
9. Ивлиев В.Г. *Славки (Passeriformes, Sylvia) фауны Татарстана: численность, распределение*. Новосибирск: Наука-Центр; 2013. 196 с. [Ivliev VG. *Slavki (Passeriformes, Sylvia) fauny Tatarstana: chislenosti, raspredelenie*. (Whitethroats (Passeriformes, Sylvia) of the fauna of Tatarstan: abundance, distribution.) Novosibirsk: Nauka-Centr; 2013. 196 p. (In Russ.)]
10. Добрускин В.Е. О менингеальной форме весенне-летнего клещевого энцефалита. *Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова*. 1954;54(3):221. [Dobruskin VE. On the meningeal form of spring-summer tick-borne encephalitis. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im Korsakova*. 1954;54(3):221. (In Russ.)]
11. Степанов К.Д. К клинике острого периода весенне-летнего клещевого энцефалита, наблюдаемого в Акташском районе ТАССР. *Казанский медицинский журнал*. 1958;(1):64–69. [Stepanov KD. To the clinic of the acute period of spring-summer tick-borne encephalitis observed in the Aktash region of the TASSR. *Kazan Medical Journal*. 1958;(1):64–69. (In Russ.)] DOI: 10.17816/kazmj70396.
12. Чуева С.В. *Изучение заболеваемости клещевым энцефалитом в Татарской республике за 15 лет и меры борьбы с ним. Клещевой энцефалит и вирусная геморрагическая лихорадка*. Омск: Изд-во Омского ун-та; 1963. с. 235–237. [Chueva SV. *Izuchenie zabolevaemosti kleshcheyim entsefalitom v Tatarskoj respublike za 15 let i mery bor'by s nim. Kleshchevoj entsefalit i virusnaya gemorragicheskaya lihoradka*. (The study of the incidence of tick-borne encephalitis in the Tatar Republic for 15 years and measures to combat it. Tick-borne encephalitis and viral hemorrhagic fever.) Omsk: Izd-vo Omskogo un-ta; 1963. p. 235–237. (In Russ.)]
13. Трифонов В.А., Бойко В.А., Савицкая Т.А. Методологические подходы к мониторингу заболеваемости населения природно-очаговыми инфекциями в крупных городах Республики Татарстан. *Медицинский альманах*. 2017;(4):102–106. [Trifonov VA, Boyko VA, Savitskaya TA. Methodological approaches to monitoring of the population morbidity with natural focal infections in large cities of the Republic of Tatarstan. *Meditsinskiy almanakh*. 2017;(4):102–106. (In Russ.)] EDN: ZIZZOR.
14. Бойко В.А., Потапов В.С., Фассахов Р.С. *Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) в Республике Татарстан*. Казань: Медицина; 2007. 58 с. [Boyko VA, Potapov VS, Fassahov RS. *Iksodovyy kleshchevoj borrelioz (bolezni' Layma) v Respublike Tatarstan*. (Ixodid tick-borne borreliosis (Lyme disease) in the Republic of Tatarstan.) Kazan': Meditsina; 2007. 58 p. (In Russ.)]
15. Трифонов В.А., Бойко В.А., Потапов В.С. Кутыркин А.В., Фассахов Р.С. Основные эпидемиологические закономерности заболеваемости некоторыми природно-очаговыми инфекциями в Республике Татарстан. *Дезинфекционное дело*. 2009;(3):39–42. [Trifonov VA, Boyko VA, Potapov VS, Kutirkin AV, Fassahov RS. The basic epidemiologic rules of illness of some natural-focus infections in Republic of Tatarstan. *Dezinfektsionnoe delo*. 2009;(3):39–42. (In Russ.)] EDN: KWHOWJ.
16. Москвитина Г.Г., Коренберг Э.И., Горбань Л.Я. Присутствие боррелий в кишечнике и слюнных железах спонтанно заражённых взрослых клещей *I. per-*

sulcatus при кровососании. *Медицинская паразитология*. 1995;(3):16–20. [Moskvitina GG, Korenberg EI, Gorban' LYa. The presence of *Borrelia* in the intestines and

salivary glands of spontaneously infected adult ticks *I. persulcatus* during bloodsucking. *Meditsinskaya parazitologiya*. 1995;(3):16–20. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Владимир Андреевич Бойко, докт. биол. наук, проф., ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ, г. Казань, Россия; ammili2008@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0365-5171>

Татьяна Александровна Савицкая, канд. биол. наук, зав. лаборатории, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ, г. Казань, Россия; tatasav777@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6229-0387>

Владимир Александрович Трифонов, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ, г. Казань, Россия, vatrifonov@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1810-1825>.

Ирина Васильевна Серова, ст. лаборант, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ, г. Казань, Россия; rcglps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5494-7775>

Дина Наилевна Петрова, м.н.с., ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ, г. Казань, Россия; rcglps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6682-0760>

Гузель Шавхатовна Исаева, докт. мед. наук, проф., зам. директора ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ, г. Казань, Россия, зав. каф. микробиологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия, guisaeva@rambler.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1462-8734>.

Author details

Vladimir A. Boyko, D. Sci. (Biol.), Prof., Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Kazan, Russia; ammili2008@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0365-5171>

Tat'yana A. Savitskaya, Cand. Sci. (Biol.), Head of laboratory, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Kazan, Russia; tatasav777@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6229-0387>

Vladimir A. Trifonov, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Kazan, Russia; vatrifonov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1810-1825>

Irina V. Serova, Senior Assistant, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Kazan, Russia; rcglps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5494-7775>

Dina N. Petrova, Junior Researcher, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Kazan, Russia; rcglps@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6682-0760>

Guzel' Sh. Isaeva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Kazan, Russia; Head, Depart. of Microbiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; guisaeva@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

Теоретические основы и практическая реализация мониторинга состояния доступности объектов и услуг в сфере здравоохранения

И.С. Ишутина¹, О.А. Шабанова¹, М.Д. Ходаковский^{1*},
О.Н. Владимирова², Р.К. Кантемирова^{1,3}

¹Федеральный научный центр реабилитации инвалидов
им. Г.А. Альбрехта, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов,
г. Санкт-Петербург, Россия;

³Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Решением Комиссии при Президенте Российской Федерации по делам инвалидов Минтруда России поручено проведение мониторинга реализации федеральных и региональных планов мероприятий «дорожных карт» повышения значений доступности объектов и услуг инвалидам.

Цель. Осуществление мониторинга реализации органами государственной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») по повышению значений показателей доступности для инвалидов объектов в сфере здравоохранения.

Материал и методы исследования. Проанализированы показатели доступности для инвалидов объектов в системе здравоохранения по результатам реализации планов мероприятий исполнительных органов государственной власти 85 субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья, полученные в результате мониторинга достигнутых значений показателей доступности для инвалидов объектов за 2019 и 2020 г. Доступность объектов рассчитывали на основе информации органов государственной власти субъектов Российской Федерации, подготовленной в соответствии с рекомендациями Минтруда России, использовали анализ и обобщение полученных материалов, применяли метод сравнения абсолютных и относительных показателей.

Результаты. Доступность медицинских организаций для инвалидов создаётся двумя путями — с позиций «универсального дизайна» (включение мероприятий по организации доступности объектов и услуг для инвалидов при проектировании и строительстве новых объектов, а также при реконструкции и капитальном ремонте) и с применением принципа «разумного приспособления» для действующих объектов (до их капитального ремонта и реконструкции). Ранжирование показателей домена e150 (дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования) на основе единой шкалы оценки Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья позволило определить регионы Российской Федерации с разной степенью доступности учреждений здравоохранения: абсолютно доступные — в 10 (11,8%) регионах страны; со значительным уровнем доступности — в 53 (62,4%) регионах; с умеренным уровнем доступности — в 8 (9,4%) субъектах; с низким или незначительным уровнем доступности — в 9 (10,6%) субъектах РФ; с очень низким уровнем доступности учреждений здравоохранения — в 5 (5,8%) субъектах РФ, соответственно.

Вывод. По данным проведённого мониторинга состояния доступности объектов для инвалидов в сфере здравоохранения в субъектах Российской Федерации, уровень доступности варьировал от 100 до 0,5%; запланированные показатели повышения доступности объектов в сфере здравоохранения достигли 100% в 52 субъектах Российской Федерации.

*Для переписки: hodak200@yandex.ru

Поступила 16.08.2021; принята в печать 25.10.2021;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: hodak200@yandex.ru

Submitted 16.08.2021; accepted 25.10.2021;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Ключевые слова: доступность объектов и услуг в сфере здравоохранения, инвалиды и маломобильные группы населения, мониторинг состояния доступности.

Для цитирования: Ишутина И.С., Шабанова О.А., Ходаковский М.Д., Владимирова О.Н., Кантемирова Р.К. Теоретические основы и практическая реализация мониторинга состояния доступности объектов и услуг в сфере здравоохранения. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):841–850. DOI: 10.17816/KMJ2022-841.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-841

Theoretical foundations and practical implementation of monitoring the accessibility state of facilities and services in the field of health care

I.S. Ishutina¹, O.A. Shabanova¹, M.D. Khodakovskii^{1*}, O.N. Vladimirova², R.K. Kantemirova^{1,3}

¹Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, St. Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg Institute for Advanced Training of Medical Experts, St. Petersburg, Russia;

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. By decision of the Commission under the President of the Russian Federation for the Disabled, the Ministry of Labor of Russia was entrusted with monitoring the implementation of federal and regional action plans “road maps” to increase the accessibility of facilities to people with disabilities.

Aim. Monitoring the implementation by state authorities of the constituent entities of the Russian Federation of action plans (“road maps”) to increase the values of accessibility indicators for disabled people in healthcare facilities.

Material and methods. The indicators of accessibility for disabled people of facilities in the healthcare system based on the results of implementation of action plans by executive authorities of 85 constituent entities of the Russian Federation in the field of healthcare, obtained as a result of monitoring the achieved values in the indicators of accessibility for disabled people of facilities in 2019 and 2020, were analyzed. The availability of facilities was calculated on the basis of information from the state authorities of the constituent entities of the Russian Federation, prepared in accordance with the recommendations of the Ministry of Labor of Russia, using the analysis and generalization of the received materials, using the method of comparing absolute and relative indicators.

Results. The accessibility of medical organizations for the disabled is created in two ways — from the standpoint of “universal design” (inclusion of measures to organize the accessibility of facilities and services for the disabled when designing and building new facilities, as well as during reconstruction and major repairs) and using the principle of “reasonable accommodation” for existing facilities (before their overhaul and reconstruction). Ranking the indicators of the e150 domain (design, nature of design, construction and arrangement of buildings for public use) on the basis of a unified assessment scale of the International Classification of the Functioning of Disabilities and Health made it possible to identify regions of the Russian Federation with varying degrees of accessibility of healthcare facilities: absolutely accessible — in 10 (11.8%) regions of the country; with a significant level of accessibility — in 53 (62.4%) regions; with a moderate level of accessibility — in 8 (9.4%) regions; with a low or insignificant level of accessibility — in 9 (10.6%) regions of the Russian Federation; with a very low level of accessibility of healthcare facilities — in 5 (5.8%) regions of the Russian Federation, respectively.

Conclusion. According to the monitoring of the state of accessibility of facilities for the disabled in the healthcare sector in the constituent entities of the Russian Federation, the level of accessibility varied from 100% to 0.5%. The planned indicators of increasing the availability of facilities in the healthcare sector have reached 100% in 52 constituent entities of the Russian Federation.

Keywords: accessibility of facilities and services in the health sector, disabled people and people with limited mobility, accessibility monitoring.

For citation: Ishutina IS, Shabanova OA, Khodakovskii MD, Vladimirova ON, Kantemirova RK. Theoretical foundations and practical implementation of monitoring the accessibility state of facilities and services in the field of health care. *Kazan Medical Journal.* 2022;103(5):841–850. DOI: 10.17816/KMJ2022-841.

Актуальность

Реформирование сферы охраны здоровья с позиций создания доступной среды для инвалидов началось с 1 января 2016 г., когда вступили в силу основные положения Федерального закона от 01.12.2014 №419-ФЗ «О внесении из-

менений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам социальной защиты инвалидов в связи с ратификацией Конвенции о правах инвалидов» [1]. Ратифицированная Российской Федерацией Конвенция о правах инвалидов Организации объединён-

ных наций (ООН) не допускает дискриминации инвалидов [2].

В Российской Федерации реализацию комплекса мероприятий, позволяющих обеспечить беспрепятственный доступ к приоритетным объектам и услугам в приоритетных сферах жизнедеятельности инвалидов, предусматривает Государственная программа «Доступная среда» [3]. Статья 9 Конвенции ООН о правах инвалидов обязывает государства-участники принимать надлежащие меры для обеспечения инвалидам доступа, наравне с другими, к физическому окружению, транспорту, информации и связи, включая информационно-коммуникационные технологии и системы, а также к другим объектам и услугам, открытым для населения как в городских, так и в сельских районах [2].

В нашей стране обеспечение беспрепятственного доступа инвалидов к объектам и услугам определено Федеральным Законом от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» [4]. Так, Постановлением Правительства Российской Федерации от 17.06.2015 №599 утверждены порядок и сроки разработки федеральными органами исполнительной власти, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации мероприятий для повышения доступности объектов и услуг инвалидам, которые составляют «дорожную карту» [5]. Решением Комиссии при Президенте Российской Федерации по делам инвалидов от 12.04.2016 №13 Минтруду России поручено проведение мониторинга реализации федеральных и региональных планов мероприятий «дорожных карт» повышения значений доступности объектов и услуг инвалидам. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2015 г. №802н регламентирует порядок обеспечения условий доступности для инвалидов объектов инфраструктуры государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения и предоставляемых услуг в сфере охраны здоровья, а также оказания им при этом необходимой помощи [6].

Функция государственного надзора за состоянием доступности для инвалидов объектов инфраструктуры и предоставляемых услуг в сфере охраны здоровья возложена на Росздравнадзор. Данная деятельность осуществляется в рамках проведения проверок соблюдения органами государственной власти и органами местного самоуправления, государственными внебюджетными фондами, а также осуществляющими медицинскую и фармацевтическую деятельность организациями и индивидуальными

предпринимателями прав граждан в сфере охраны здоровья согласно приказу Росздравнадзора от 10.07.2020 №5974 [7].

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 №323-ФЗ, а также в соответствии со статьёй 15 Федерального закона от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», в сфере охраны здоровья за обеспечение беспрепятственного доступа инвалидов к объектам и услугам медицинских организаций несут ответственность федеральные и региональные органы государственной власти, органы местного самоуправления (в сфере установленных полномочий), медицинские и иные организации независимо от их организационно-правовых форм [4, 8]. При уклонении от исполнения требований доступности объектов для инвалидов предусмотрена административная ответственность должностных и юридических лиц (КоАП РФ, статья 9.13) [9].

Предусмотрен ежегодный мониторинг выполнения органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий (дорожных карт) повышения значений показателей доступности для инвалидов объектов (далее — мониторинг, «дорожные карты») [10].

Актуальность создания доступной среды в сфере охраны здоровья во многом обусловлена задачами и ожидаемыми результатами реализации Государственной программы «Доступная среда» [11]. В субъектах Российской Федерации разработаны «дорожные карты» — планы повышения показателей доступности приоритетных объектов.

Вопросы доступности медицинских организаций для инвалидов решаются двумя путями.

Первый — с позиций «универсального дизайна», включение мероприятий по организации доступности объектов и услуг для инвалидов при проектировании и строительстве новых объектов, а также при реконструкции и капитальном ремонте [12, 13]. В этом случае применяют все требования обязательных к исполнению нормативных документов в проектировании и строительстве, согласно статье 26 Федерального закона 01.12.2014 №419-ФЗ.

Второй — с применением принципа «разумного приспособления» для действующих объектов (до их капитального ремонта и реконструкции). В данном случае организация/учреждение обеспечивает доступ инвалидов к месту предоставления услуги, предоставляет необходимые гражданину услуги по месту жительства инвалида (в ином месте его пребывания), предоставляет услуги в дистанционном режиме (где это возможно) [14].

Комплекс основных мер и организационных решений регламентирован статьёй 15 Федерального закона от 24.11.1995 №181-ФЗ и подзаконными актами. В частности, приказ Минздрава России от 12 ноября 2015 г. №802-н определяет порядок обеспечения условий доступности для инвалидов объектов инфраструктуры государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения и предоставляемых услуг в сфере охраны здоровья, а также оказания им при этом необходимой помощи [6].

Наибольшие ограничения при посещении объектов социальной инфраструктуры испытывают инвалиды с нарушениями нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций, которые составляют 26,7% среди впервые признанных инвалидами, в том числе лиц, передвигающихся на кресле-коляске 4,2% и лиц с другими нарушениями нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций, которые требуют применения тростей, костылей, ортезов, ходунков, — 22,5% [15].

Конвенция о правах инвалидов ООН признаёт разнообразие инвалидов [2]. Для исключения дискриминации инвалидов с различными стойкими нарушениями функций органов и систем в сфере здравоохранения применяют метод дезагрегированности (дифференцированности) данных. В 2018 г. Комитет по правам инвалидов ООН в своих заключительных замечаниях выразил обеспокоенность в связи с отсутствием информации о качестве и доступности услуг, предоставляемых лицам с различными видами инвалидности, а также отсутствием информации о стратегии сбора дезагрегированных данных. Комитет рекомендует государству-участнику собирать, анализировать и распространять дезагрегированные данные об инвалидах, включая такие характеристики, как пол, возраст, этническая принадлежность, тип инвалидности, социально-экономический статус, занятость, место жительства, а также препятствия, с которыми инвалиды сталкиваются в обществе [16].

Одним из направлений современного высокотехнологического производства служат инновации в информационной поддержке исследования. Исследования содержат огромное количество информации от различных специалистов, обработать которые человеческим трудом затруднительно. Активно развиваются информационные технологии, в частности информационно-цифровые ресурсы. С этой целью сотрудниками ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России создана программа для автоматизированного сбора данных и обобщения информации субъектов Российской Федерации,

оценки достигнутых значений индикаторов и показателей региональных «дорожных карт» повышения значений показателей доступности для инвалидов объектов [17]. Информационно-цифровой ресурс позволяет проверять показатели уже при первичном вводе данных, выявлять логические несоответствия, накапливать данные для дальнейшего анализа и при сборе первичных данных не ограничиваться только заранее заданными критериями, а иметь возможность получать новые результаты анализа в соответствии с текущими потребностями.

Цель

Цель исследования: осуществление мониторинга реализации органами государственной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») по повышению значений показателей доступности для инвалидов объектов в сфере здравоохранения.

Объект исследования: приоритетные объекты в сфере здравоохранения для инвалидов 85 субъектов Российской Федерации.

Материал и методы исследования

Исследованы статистические показатели общей инвалидности среди населения в Российской Федерации по данным официальной статистики на сайте Федеральной службы социальной статистики за 2010–2020 гг. [18]. По поручению Минтруда России в рамках выполнения государственного задания ежегодно проводится мониторинг выполнения органами государственной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») по повышению значений показателей доступности для инвалидов объектов и услуг в сфере здравоохранения, который базируется на информации органов государственной власти субъектов Российской Федерации, подготовленной в соответствии с рекомендациями Минтруда России [5]. Был разработан перечень индикаторов ежегодного мониторинга для заполнения субъектами Российской Федерации [10].

Доступность объектов рассчитывали субъекты Российской Федерации по формуле «Доля приоритетных объектов, доступных для инвалидов и других маломобильных групп населения в сфере здравоохранения, в общем количестве приоритетных объектов в сфере здравоохранения»:

$$Дзд = (K/OK) \times 100\%,$$

где Дзд — доля приоритетных объектов, доступных для инвалидов в сфере здравоохранения, в общем количестве приоритетных

Таблица 1. Показатели общей инвалидности в Российской Федерации среди населения по данным Росстата за 2010–2020 гг.

Показатель	Годы										
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Численность инвалидов, тыс. человек	13 134	13 209	13 189	13 082	12 946	12 924	12 751	12 261	12 111	11 947	11 875
Доля инвалидов среди жителей Российской Федерации, %	9,2	9,2	9,2	9,1	9,0	8,8	8,7	8,2	8,2	8,1	8,0

объектов в сфере здравоохранения (проценты); К — количество приоритетных объектов, доступных для инвалидов в сфере здравоохранения (доступными объектами считают достигаемые для лиц с инвалидностью, в них существует возможность беспрепятственного перемещения внутри объекта самостоятельно или с помощью сотрудников учреждения, а также в которых обеспечена безопасность путей движения [19]); ОК — общее количество приоритетных объектов в сфере здравоохранения (приоритетность объектов устанавливают с точки зрения удовлетворения специальных потребностей инвалидов в реабилитации и социальной интеграции, а также возможностей влияния на поставщиков этих услуг — исполнителей реабилитационных мероприятий; решение о приоритетности объектов и предоставляемых ими услуг согласуют с общественными организациями инвалидов [12, 20]).

Использовали анализ и обобщение полученных материалов, применяли метод сравнения абсолютных и относительных показателей. Для оценки уровня доступности объектов в сфере здравоохранения применяли Единую шкалу оценки Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), которая позволяет оценить количественные характеристики барьеров в окружающей среде. МКФ служит международным стандартом для проведения научных исследований и используется в таких областях, как социальная защита, образование, здравоохранение, труд и занятость, др. [21].

Исследованы показатели домена e150 — продукция и технологии проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования, продукция и технологии, составляющие внутреннюю и наружную окружающую среду, произведённые человеком, которые запланированы, спроектированы и сооружены для общественного пользования, включая адаптированные или специально разработанные их виды.

Результаты

Общее количество инвалидов, включая детей-инвалидов, в Российской Федерации сократилось с 13 134 тыс. человек в 2010 г. до 11 631 тыс. человек в 2020 г. Удельный вес инвалидов среди населения в Российской Федерации за период 2010–2020 гг. изменился с 9,2 до 8,1% (табл. 1) [18].

Результаты мониторинга выполнения органами государственной власти Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») по повышению значений показателей доступности для инвалидов объектов в сфере здравоохранения основаны на информации органов государственной власти субъектов Российской Федерации, подготовленной в соответствии с рекомендациями Минтруда России. Мониторинг всех 85 субъектов Российской Федерации проведён сотрудниками ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России с использованием разработанного перечня индикаторов (табл. 2) [10].

Проведено ранжирование показателей домена e150 (дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования) на основе единой шкалы оценки МКФ:

- практически абсолютно доступные объекты здравоохранения для инвалидов, то есть регионы, которые отчитались об уровне доступности от 100 до 96%, выявлены в 10 (11,8%) регионах страны, таких как Белгородская, Тульская, Ленинградская, Ульяновская, Иркутская, Сахалинская области, г. Севастополь, г. Санкт-Петербург, Камчатский край, Ярославская область;
- значительный уровень доступности объектов здравоохранения (от 95 до 50%), который выявлен в 53 (62,4%) регионах (среди них о наибольшей доступности отчитались Белгородская, Тульская и Ленинградская области);
- умеренный уровень доступности объектов здравоохранения региона (от 49 до 25%) — в 8 (9,4%) субъектах России (среди них о наибольшей доступности отчитались Республика

Таблица 2. Доля приоритетных объектов, доступных для инвалидов в сфере здравоохранения (от общего количества приоритетных объектов), 2019, 2020 г.

Субъект Российской Федерации	Показатель, %		Субъект Российской Федерации	Показатель, %	
	2020	2019		2020	2019
Белгородская область	100	90,6	Костромская область	67,6	62,5
Тульская область	100	87,7	Тамбовская область	67,3	67,3
Ленинградская область	100	55	Омская область	67,1	67,1
Ульяновская область	100	100	Пермский край	67	62,5
Иркутская область	100	100	Республика Карелия	64,4	100
Сахалинская область	100	100	Кемеровская область	64	62
г. Севастополь	99	60	Вологодская область	62,5	66,6
г. Санкт-Петербург	98,5	100	Архангельская область	62,2	76,6
Камчатский край	98,3	67,1	Самарская область	61,6	59,3
Ярославская область	98,0	98,0	Республика Марий Эл	61,4	62
Красноярский край	93,2	91,7	Курганская область	61,2	55
Республика Мордовия	92,5	87,5	Калининградская область	60,8	55
Алтайский край	91,6	88,7	Приморский край	60,1	23,5
Челябинская область	88,9	17	Республика Дагестан	59	52,4
Смоленская область	87,8	87,8	Амурская область	58,7	58,7
г. Москва	86	86	Пензенская область	58,5	56
Карачаево-Черкесская Республика	86	82,96	Новосибирская область	55,6	55,6
Республика Северная Осетия-Алания	85,7	94,1	Оренбургская область	52,7	52,4
Саратовская область	82,7	82,7	Республика Татарстан	50,4	54,8
Волгоградская область	81,3	81,3	Псковская область	50	50
Курская область	80	78,9	Республика Хакасия	47,4	44,8
Тверская область	79,2	95,4	Краснодарский край	45,5	76
Новгородская область	78,9	73,3	Республика Калмыкия	43	43
Томская область	78,3	69,9	Мурманская область	42,4	40
Калужская область	77	75,0	Республика Коми	41,2	35,1
Кировская область	75,7	70,3	Республика Тыва	36	33,3
Ростовская область	75	71	Республика Алтай	35	30
Тюменская область	75	75	Республика Саха (Якутия)	35	30
Чувашская Республика	73,8	67,1	Еврейская автономная область	19,4	100
Владимирская область	73	71	Хабаровский край	17	15,2
Забайкальский край	72,7	67,1	Ямало-Ненецкий автономный округ	16,7	14,6
Воронежская область	71,5	61	Ивановская область	14,5	12,5
Ставропольский край	71,1	90	Нижегородская область	12,8	12,8
Брянская область	70,9	69,2	Липецкая область	12,6	59,75
Рязанская область	70	67,1	Республика Адыгея	12	11
Удмуртская Республика	69,8	60,4	Астраханская область	7,2	43
Республика Башкортостан	69,7	68,28	Республика Бурятия	5	72,3
Московская область	69,2	67,1	Свердловская область	1	2

Кабардино-Балкарская Республика	69,2	0	Орловская область	0	0
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	69,2	67,1	Чеченская Республика	0	73,91
Ненецкий автономный округ	68,75	68	Республика Ингушетия	0	37
Магаданская область	68,3	55,5	Чукотский АО	0	80

Хакасия, Краснодарский край и Республика Калмыкия);

– низкий или незначительный уровень доступности объектов здравоохранения региона (от 24 до 5%) — в 9 (10,6%) субъектах (о наибольшей доступности отчитались Еврейская автономная область, Хабаровский край, Ямало-Ненецкий автономный округ);

– очень низкий уровень доступности объектов здравоохранения региона (от 4 до 0%) — в 5 (5,8%) субъектах РФ (среди них Свердловская и Орловская области, Чеченская Республика, Республика Ингушетия, Чукотский автономный округ).

Запланированные показатели повышения доступности объектов в сфере здравоохранения достигли 100% в 52 субъектах Российской Федерации, превысили запланированные показатели в 12 субъектах, наибольший прирост значений данного показателя отмечен в следующих регионах: Челябинская область (достигли 88,9% при запланированных 18%), Приморский край (достигли 60,1% при запланированных 23,5%). В 16 субъектах не достигли намеченных показателей. В наименьшей степени достигнуты показатели повышения уровня доступности объектов в сфере здравоохранения от запланированного в Свердловской области (40%), Астраханской области (17,6%), Республике Дагестан (3,6%).

Обсуждение

В большинстве субъектов Российской Федерации осуществляются меры по обеспечению проектирования, строительства и приёмки вновь вводимых в эксплуатацию, прошедших капитальный ремонт объектов с соблюдением условий их доступности для инвалидов. Повышения доступности для инвалидов на существующих объектах достигают наполнением и модернизацией объектов специальными средствами, оборудованием и носителями информации для всех категорий инвалидов.

Показатель доступности для инвалидов объектов в сфере здравоохранения за 2019 и 2020 г. значительно варьирует от 100,0 до 0,5% в зависимости от субъекта Российской Федерации. В некоторых субъектах, по данным монито-

ринга, отсутствуют приоритетные объекты, полностью доступные для лиц с ограниченными возможностями.

Выводы

1. Уровень доступности объектов здравоохранения варьирует от 100 до 0,5% в субъектах Российской Федерации. Запланированные показатели повышения доступности объектов в сфере здравоохранения достигли 100% в 52 субъектах Российской Федерации, превысили запланированные показатели в 12 субъектах, наибольший прирост значений данного показателя отмечен в следующих регионах: Челябинская область (достигли 88,9% при запланированных 18%), Приморский край (достигли 60,1% при запланированных 23,5%).

2. В 16 субъектах не достигли намеченных показателей. В наименьшей степени достигнуты показатели повышения уровня доступности объектов в сфере здравоохранения от запланированного в Свердловской области (40%), Астраханской области (17,6%), Республике Дагестан (3,6%).

Участие авторов. И.С.И. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; О.А.Ш. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; М.Д.Х. — сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования; О.Н.В. — анализ полученных данных, концепция и дизайн исследования, написание текста, обзор литературы; Р.К.К. — анализ полученных данных, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам социальной защиты инвалидов в связи с ратификацией Конвенции о правах инвалидов» от 01.12.2014 №419-ФЗ. *Консультант Плюс*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_171577/ (дата обращения: 01.07.2021). [Federal Law No. 419-FZ of Decem-

ber 1, 2014 “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation Regarding the Social Protection of Disabled Persons in Connection with Ratification of the Convention on the Rights of Persons with Disabilities”. *Konsul'tant Plyus*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_171577/ (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

2. Организация Объединённых Наций. *Конвенция о правах инвалидов*. Принята резолюцией 61/106 Генеральной Ассамблеи от 13 декабря 2006 г. https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/disability.shtml (дата обращения: 01.07.2021). [United Nations. *Convention on the Rights of Persons with Disabilities*. Adopted by General Assembly resolution 61/106 of 13 December 2006. https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/disability.shtml (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

3. Минтруд России. *Отчёт о ходе реализации и об оценке эффективности государственной программы Российской Федерации «Доступная среда»*. <https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/handicapped/1353> (дата обращения: 01.07.2021). [Mintrud Rossii. *Report on the implementation and assessment of the effectiveness of the state program of the Russian Federation “Accessible Environment”*. <https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/handicapped/1353> (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

4. Федеральный закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 №181-ФЗ. *Консультант Плюс*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/ (дата обращения: 01.07.2021). [Federal Law “On Social Protection of Disabled People in the Russian Federation” from 24.11.1995 No. 181-FZ. *Konsul'tant Plyus*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/ (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

5. Постановление Правительства РФ от 17.06.2015 №599 «О порядке и сроках разработки федеральными органами исполнительной власти, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации, органами местного самоуправления мероприятий по повышению значений показателей доступности для инвалидов объектов и услуг в установленных сферах деятельности». *Официальный интернет-портал правовой информации*. <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102374010> (дата обращения: 02.07.2021). [Decree of the Government of the Russian Federation No. 599 of 17 June 2015 “On the Procedure and Timeframe for the Development by Federal Bodies of Executive Power, Bodies of Executive Power of Constituent Entities of the Russian Federation, and Local Government Bodies of Measures to Improve Values of Accessibility Indicators for Disabled People of Facilities and Services in Established Areas of Activity”. *Ofitsial'nyy internet-portel pravovoy informatsii*. <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102374010> (access date: 02.07.2021). (In Russ.)]

6. Приказ Минздрава России от 12.11.2015 №802н «Об утверждении Порядка обеспечения условий доступности для инвалидов объектов инфраструктуры государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения и предоставляемых услуг в сфере охраны здоровья, а также оказания им при этом необходимой помощи». *ГАРАНТ — Законодательство*. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71172330/> (дата обращения: 02.07.2021). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 802n of November 12, 2015 “On Approval of the Procedure for Ensuring Accessibility for Disabled Persons of Infrastructure Facilities of State, Municipal and Private Health Care Systems and Services Provided in the Area of Health Care, as well as Providing them with the necessary Assistance”. *GARANT —*

Zakonodatel'stvo. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71172330/> (access date: 02.07.2021). (In Russ.)]

7. Приказ Росздравнадзора от 10.07.2020 №5974 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по осуществлению государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности». *Консорциум кодексов*. <https://docs.cntd.ru/document/565471721> (дата обращения: 02.07.2021). [Order of Roszdravnadzor No. 5974 dated 10.07.2020 “On Approval of Administrative Regulations of the Federal Service for Healthcare Supervision on the Implementation of State Control of the Quality and Safety of Medical Activities”. *Konsortsiy kodeks*. <https://docs.cntd.ru/document/565471721> (access date: 02.07.2021). (In Russ.)]

8. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ. *Консультант Плюс*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 01.07.2021). [Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 “On the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation”. *Konsul'tant Plyus*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

9. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195-ФЗ. *Консультант Плюс*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34661/ (дата обращения: 01.07.2021). [Code of the Russian Federation on Administrative Offences from 30.12.2001 No. 195-FZ. *Konsul'tant Plyus*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34661/ (access date: 01.07.2021). (In Russ.)]

10. Постановление Кабинета министров Республики Татарстан от 28.09.2015 №716 «Об утверждении Плана мероприятий («дорожной карты») по повышению значений показателей доступности для инвалидов объектов и услуг в Республике Татарстан на 2015–2030 годы». <https://docs.cntd.ru/document/430649350?marker=19OD05N§ion=text> (дата обращения: 03.07.2021). [Decree of the Cabinet of Ministers of the Republic of Tatarstan from 28.09.2015 No. 716 “On approval of the Action Plan (road map) to improve the indicators of accessibility for disabled people to facilities and services in the Republic of Tatarstan for 2015–2030”. *Konsortsiy kodeks*. <https://docs.cntd.ru/document/430649350?marker=19OD05N§ion=text> (access date: 03.07.2021). (In Russ.)]

11. Постановление Правительства РФ от 29.03.2019 №363 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Доступная среда»». *Консультант Плюс*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322085/ (дата обращения: 02.07.2021). [Decree of the Government of the Russian Federation No. 363 of 29.03.2019 “On Approval of the State Program of the Russian Federation “Accessible Environment”. *Konsul'tant Plyus*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322085/ (access date: 02.07.2021). (In Russ.)]

12. Приказ Минтруда России от 25.12.2012 №627 «Об утверждении методики, позволяющей объективизировать и систематизировать доступность объектов и услуг в приоритетных сферах жизнедеятельности для инвалидов и других маломобильных групп населения, с возможностью учёта региональной специфики». [Вместе с ГОСТ Р 51079-2006 (ИСО 9999:2002). Группа Р20. Национальный стандарт Российской Федерации. Технические средства реабилитации людей с ограничениями жизнедеятельности (ОКС 11.180 ОКП 94 0100) (из-

вращения).] *Консультант Плюс*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_150687/ (дата обращения: 02.07.2021). [Order No. 627 of the Russian Ministry of Labor dated December 25, 2012 “On Approving Methods to Objectify and Systematize the Accessibility of Facilities and Services in Priority Areas of Life Activities for Persons with Disabilities and Other Low Mobility Groups, with the Ability to Consider Regional Specifics” [Together with GOST R 51079-2006 (ISO 9999:2002). Group P20. National Standard of the Russian Federation. Technical means of rehabilitation for people with disabilities (OCS 11.180 OKP 94 0100) (extracts)]. *Konsultant Plyus*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_150687/ (access date: 02.07.2021). (In Russ.)]

13. O’Ferrall E. Accessibility of products and services following a design for all approach in standards. In: *Advances in Intelligent Systems and Computing, 20th Congress of the International Ergonomics Association, IEA 2018*. 2019;1543–1552. DOI: 10.1007/978-3-319-96071-5_158.

14. Доступность зданий и сооружений для маломобильных групп населения. СНиП 35-01-2001-СП 59.13330.2016. *Консорциум кодексов*. <https://docs.cntd.ru/document/456033921> (дата обращения: 03.07.2021). [Accessibility of buildings and structures for people with low mobility. SNIP 35-01-2001-SP 59.13330.2016. *Konsortsiy kodeks*. <https://docs.cntd.ru/document/456033921> (access date: 03.07.2021). (In Russ.)]

15. Владимирова О.Н., Ишутина И.С. Методология создания безбарьерной среды для инвалидов и иных маломобильных групп населения. *Доступная среда*. 2020;(1):10–15. [Vladimirova ON, Ishutina IS. Methodology for creating a barrier-free environment for people with disabilities and other low-mobility groups of the population. *Dostupnaya sreda*. 2020;(1):10–15. (In Russ.)] EDN: BUADNQ.

16. Комитет о правах инвалидов ООН. *Заключительные замечания по первоначальному докладу Российской Федерации от 09.04.2018*. Минтруд России. <https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/handicapped/272> (дата обращения: 03.07.2021). [UN Committee on the Rights of Persons with Disabilities. *Concluding remarks on the original report of the Russian Federation of 09.04.2018*. Mintrud Rossii. <https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/handicapped/272> (access date: 03.07.2021). (In Russ.)]

17. Владимирова О.Н., Ишутина И.С., Ходаковский М.Д. *Программа для автоматизированного сбора данных и обобщения информации субъектов Российской Федерации, оценки достигнутых значений индикаторов и показателей региональных «дорожных карт» повышения значений показателей доступ-*

ности для инвалидов объектов и услуг. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2021614505. Бюлл. от 25.03.2021. [Vladimirova ON, Ishutina IS, Khodakovskiy MD. *A programme for the automated collection of data and the compilation of information from the constituent entities of the Russian Federation and the evaluation of the achieved values of the indicators and indicators of the regional roadmaps for increasing the values of the indicators of accessibility for persons with disabilities to facilities and services*. Certificate of state registration of computer programmes No. 2021614505. Bulletin issued at 25.03.2021. (In Russ.)]

18. Федеральная служба государственной статистики. *Общая численность инвалидов по группам инвалидности*. <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (дата обращения: 02.07.2021). [The Federal State Statistics Service. *The total number of people with disabilities by disability group*. <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (access date: 02.07.2021). (In Russ.)]

19. Федеральный закон от 30.12.2009 №384-ФЗ (ред. от 02.07.2013) «Технический регламент о безопасности зданий и сооружений». *Консультант Плюс*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_95720/ (дата обращения: 03.07.2021). [Federal Law of 30.12.2009 No. 384-FZ (ed. on 02.07.2013) “Technical Regulations on the Safety of Buildings and Structures”. *Konsultant Plyus*. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_95720/ (access date: 03.07.2021). (In Russ.)]

20. Приказ Минтруда России от 10.05.2017 №420 (ред. от 01.08.2019) «Об утверждении методик расчёта показателей государственной программы Российской Федерации “Доступная среда” на 2011–2020 годы». *Консорциум кодексов*. <https://docs.cntd.ru/document/551623157> (дата обращения: 02.07.2021). [Order of the Ministry of Labor of Russia from 10.05.2017 No. 420 (revised on 01.08.2019) “On approval of methods for calculating the indicators of the state program of the Russian Federation “Accessible Environment” for 2011–2020”. *Konsortsiy kodeks*. <https://docs.cntd.ru/document/551623157> (access date: 02.07.2021). (In Russ.)]

21. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)* (с изменениями и дополнениями по состоянию на 2016 г.): проект. СПб.: Человек; 2017. 262 с. [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya (MKF). (International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) (with changes and additions as of 2016): project). Saint-Petersburg: Chelovek; 2017. 262 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Ишутина Инна Сергеевна, канд. мед. наук, руководитель, отдел медицинского обеспечения ранней помощи и сопровождения, Институт ранней помощи и сопровождения, ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия; in.ishutina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6640-904X>

Шабанова Оксана Антоновна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел медицинского обеспечения ранней помощи и сопровождения, Институт ранней помощи и сопровождения, ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия; expert-oksana@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8019-8963>

Ходаковский Матвей Дмитриевич, младший научный сотрудник, отдел медицинского обеспечения ранней помощи и сопровождения, Институт ранней помощи и сопровождения, ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия; hodak200@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6953-5191>

Владиминова Оксана Николаевна, докт. мед. наук, ректор, ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия; vladox1204@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6692-2882>

Кантемирова Раиса Кантемировна, докт. мед. наук, проф., Институт подготовки специалистов по медицинской и социальной реабилитации, ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия; зав., каф. госпитальной терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; г. Санкт-Петербург, Россия; terapium@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1287-486X>

Author details

Inna S. Ishutina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head, Depart. of medical early care and support, Institute of early help and support, Federal Scientific Centre of Rehabilitation of the Disabled n.a. G.A. Albrecht, St. Petersburg, Russia; in.ishutina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6640-904X>

Oksana A. Shabanova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Depart. of medical early care and support, Institute of early help and support, Federal Scientific Centre of Rehabilitation of the Disabled n.a. G.A. Albrecht, St. Petersburg, Russia; expert-oksana@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8019-8963>

Matvei D. Khodakovskii, junior researcher, Depart. of medical early care and support, Institute of early help and support, Federal Scientific Centre of Rehabilitation of the Disabled n.a. G.A. Albrecht, St. Petersburg, Russia; hodak200@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6953-5191>

Oksana N. Vladimirova, M.D., D. Sci. (Med.), Rector, St. Petersburg Institute for Postgraduate Medical Experts, St. Petersburg, Russia; vladox1204@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6692-2882>

Raisa K. Kantemirova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, therapy department, Federal Scientific Centre of Rehabilitation of the Disabled n.a. G.A. Albrecht; Depart. of Hospital Therapy, St. Petersburg University; terapium@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1287-486X>

Клинический случай развития вторичной катаракты после первичного заднего капсулорексиса

Ю.В. Банцыкина^{1*}, И.В. Малов¹, И.И. Штейнер²

¹Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия;

²Региональный медицинский центр, г. Самара, Россия

Реферат

Формирование заднего непрерывного капсулорексиса во время удаления катаракты традиционно используют для предотвращения помутнения зрительной оси. По данным современной литературы, в случае нашей пациентки закрытие отверстия заднего капсулорексиса не должно было развиваться, тем не менее, на одном глазу помутнение сформировалось, несмотря на наличие равных условий — один и тот же опытный хирург, такая же интраокулярная линза (остроконечная гидрофильная акриловая с гидрофобным покрытием), отсутствие сопутствующих заболеваний глаз и соматической патологии. Мы провели поиск литературы с целью выявления причины одностороннего развития данного осложнения, а также оптимального метода лечения. Разница между двумя операциями заключалась в диаметре переднего и заднего капсулорексиса — на правом глазу они были на 0,5–1,0 мм больше, чем на левом, и на левом глазу развилось помутнение, которое потребовало хирургического вмешательства. Эффективным и безопасным способом лечения при данной проблеме служит капсулотомия с использованием витреотома 25 g. Наш клинический случай показывает необходимость дальнейших исследований по этой теме, так как формирование заднего непрерывного капсулорексиса несёт риск интра- и послеоперационных осложнений. Следует рассмотреть больше данных, чтобы снизить вероятность рецидива помутнения в зоне оптической оси.

Ключевые слова: первичный задний капсулорексис, помутнение задней капсулы хрусталика, вторичная катаракта, клинический случай.

Для цитирования: Банцыкина Ю.В., Малов И.В., Штейнер И.И. Клинический случай развития вторичной катаракты после первичного заднего капсулорексиса. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):851–855. DOI: 10.17816/KMJ2022-851.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-851

Clinical case of visual axis opacification after primary posterior capsulorhexis

I.V. Bantsykina^{1*}, I.V. Malov¹, I.I. Shteyner²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Regional Medical Center, Samara, Russia

Abstract

The formation of posterior continuous capsulorhexis during cataract removal has traditionally been used to prevent visual axis opacification. According to the current literature, closure of the posterior capsulorhexis opening in our patient's case should not have developed in a period of 1 year, but it did in only one of the two eyes, despite the presence of equal conditions — the same surgeon, the same IOL (sharp-edged hydrophilic acrylic with hydrophobic coating), no concomitant eye diseases and somatic pathology. We conducted a literature search to find the cause of the unilateral development of this complication, as well as the optimal treatment method. The difference between two surgeries was in the diameter of the anterior and posterior capsulorhexis — on the right eye they were 0.5–1.0 mm larger than on the left eye, and the left eye has developed opacity, which required surgery. An effective and safe way of treating this problem is the capsulotomy using a 25 gauge-vitreotome. The clinical case shows the need for further research on this topic, as formation of posterior continuous capsulorhexis has a risk of intra- and post-operative complications, and more data should be considered to ensure that there is no such recurrence of opacity.

*Для переписки: junessa91@mail.ru

Поступила 14.03.2022; принята в печать 05.09.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: junessa91@mail.ru

Submitted 14.03.2022; accepted 05.09.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Keywords: primary posterior capsulorhexis, posterior capsule opacification, visual axis opacification, secondary cataract, case report.

For citation: Bantsykina IV, Malov IV, Shteyner II. Clinical case of visual axis opacification after primary posterior capsulorhexis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):851–855. DOI: 10.17816/KMJ2022-851.

Introduction

The literature data and clinical experience confirm the effectiveness and sufficient safety of the primary posterior continuous circular capsulorhexis (PPCCC) during cataract removal to prevent posterior capsule opacification (PCO) [1, 2]. In PPCCC, the central portion of the posterior capsule is removed during cataract surgery to prevent equatorial lens epithelial cells migration toward the visual axis [2]. This method is used to avoid the formation of opacities and the need for an YAG-laser capsulotomy [2]. However, this procedure requires a high level of professional training of the ophthalmic surgeon and has a risk of intra- and post-operative complications (hyaloid membrane damage and vitreous prolapse into the anterior chamber, radial capsulorhexis rupture of unplanned size, which increases the risk of decentration and dislocation of the implanted IOL) [3]. There are recommendations for providing the primary posterior capsulorhexis with a transparent posterior capsule in adults: both types of diabetes mellitus, myopia, primary and immature cataract [4] and previous pars plana vitrectomy (PPV) surgery [5]. But the use of this method of preventing posterior capsule opacification is becoming more and more widespread without the above-mentioned indications [3, 6]. However, there are cases of capsulorhexis hole closure and the opacification formation in the optical zone [7].

Case Report

Patient K., female, 67 years old, complained of decreased vision in both eyes. Myopizing nuclear cataract was diagnosed in both eyes. The same experienced cataracts surgeon used similar standard phacoemulsification and PCCC techniques in both eyes. Surgeries were performed with topical 1% inokain plus sub-Tenon's anesthesia. The combination of topical 5% phenylephrine and 0.8% tropicamide was used for preoperative pupil dilatation. A 2.2 mm temporal clear corneal incision was created by use of a 2.2-mm disposable steel knife. Sodium hyaluronate-chondroitin sulfate was injected into the anterior chamber. A 5.0 mm on the right eye and 4.5 mm on the left eye anterior curvilinear capsulorhexis, coaxial phacoemulsification and irrigation/aspiration was performed. After the capsular bag was filled with 1% sodium hyaluronate, a flap was created using a 25-gauge needle at the center of the posterior capsule. A small amount of

sodium hyaluronate was injected through the capsular opening to separate the underlying anterior hyaloid surface from the posterior capsule. Then, the edge of the incised capsule was grasped with capsule forceps and the incision was extended peripherally to create a well-centered 4.0 mm on the right eye and 3.0 mm on the left eye PPCCC opening. One-piece intraocular lens (IOL) sharp-edged with the 6 mm optic diameter. The material of the optical part of is a hydrophilic acrylic polymer with a hydrophobic coating, a flat haptic with four fixation points, an angle of 0°, with a rectangular design of the edges of the optics and haptics. Both IOLs were implanted in the capsular bag. The sodium hyaluronate-chondroitin sulfate was aspirated from the anterior chamber and the incisions were self-sealing. The operation and the postoperative period were uneventful. Capsulorhexis sizes were measured on a Huvitz refractometer HRK-7000.

Postoperatively, patient was instructed to instill topical steroid in a decreasing schema and a topical antibiotic five times daily for 5 days.

Achieved UDVA OU=1.0 (20/20), UNVA OU=0.4 (20/50) and CNVA OU=1.0 (20/20). The patient was completely satisfied with her vision at distance and intermediate distances; spectacle correction has been selected for prolonged reading.

After 1.5 years, the patient complained of blurred vision in the left eye.

Medical examination results:

CDVA OD=1.0 (20/20); IOPcc 14.3, IOP g 11.7, scare 8.0;

CDVA OS=0.8 (20/25), IOPcc 15.8, IOP g 12.5, scare 9.0.

In both eyes: anterior chambers — deep, pupils were round, the IOLs were centered in the capsule bag, the posterior capsulorhexis were round. The right eye: the optical zone was transparent, the left eye: lens epithelial cells were in the optical zone on the posterior surface of the IOL (fig. 1, 2). The fundus of the eye was examined after the instillation of mydriatic. The optic nerve head is pale pink, with clear boundaries. Excavation of the optic nerve disc is widened, deep. According to OCT data the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the ganglion cell complex were within normal limits, the macular region was normal.

Diagnosis: “Pseudophakia in both eyes. Secondary cataract (visual axis opacification) of the left eye”.

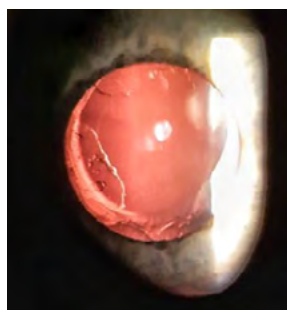


Fig. 1. Patient's right eye, posterior capsulorhexis, rounded. The optical zone is transparent

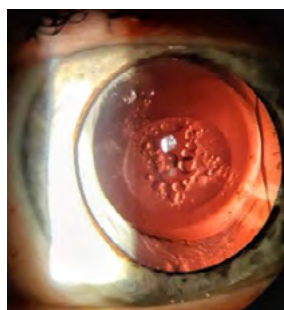


Fig. 2. Patient's left eye, posterior capsulorhexis, rounded. Elschnig cells on the back of the IOL



Fig. 3. Left eye of patient after surgical aspiration of Elschnig cells

To restore optical transparency and improve visual acuity, surgical intervention was recommended. After obtaining informed consent, the operation was performed — aspiration of the secondary cataract of the left eye using a 25g-vitreotome.

Topical 5% phenylephrine and 0.8 % tropicamide were used for preoperative pupil dilatation. A 2.2 mm temporal clear corneal incision was made by use of a 2.2-mm disposable steel knife. Supply to the anterior chamber via paracentesis, 1 port 25g through the flat portion 3.5 mm from the limbus. The parameters of the vitreosystem operation: infusion into the eye of 25 mm Hg. Cutting speed of the vitractor 2500–5000. Vacuum 500. Supply to the anterior chamber through paracentesis, 1 port 25g through the flat part 3.5 mm from the limbus. The operation was uneventful.

The day after surgery: UDVA OS=1.0 (20/20), complaints about light scattering disappeared.

Objectively: the ocular surface was normal. There are no signs of inflammation in the anterior segment, capsulorhexis is 3.5 mm round, the optical zone is transparent (fig. 3). The fundus of the eye is without dynamics.

Follow-up of the patient throughout one year demonstrates a stable condition of both eyes, the patient has no complaints, and the optical zone remains transparent.

There are various reasons for development of the visual axis opacity on alternative matrices (the anterior hyaloid membrane or IOL surface) [7–9] after PCCC: young age of the patient — in children, this variant develops in 57–64% of cases [10], hydrophilic surface of the IOL, on the diameter of the anterior capsulorhexis, anatomical integrity of vitreo-lenticular interface [7, 9, 11, 12].

Depends on the IOL design, edge, material [13].

The incidence of PCO in patients with IOL made of hydrophobic acrylic is approximately 2.5 times less than in patients with IOL made of hydrophilic acrylic [14]. The proliferative type of PCO is more often observed in eyes with hydro-

philic acrylic IOL and hydrophilic hydrogel IOL, and the fibrous type — in eyes with hydrophobic acrylic IOL. The reason for this fact is the rigidity and higher adhesion of hydrophobic acrylic to the surface of the posterior capsule, which prevents the movement of residual lens epithelial cells from the periphery to the optical zone. In addition, epithelium migration to the central zone occurs earlier in eyes with hydrophilic IOLs, which means that the PCO will be formed earlier [11]. Lenses with a sharp rectangular edge, regardless of the material (silicone, hydrophobic acrylic, and polymethyl methacrylate), had a lower incidence of PCO [15]. Our patient has the same IOLs in both eyes — one-piece intraocular lens sharp-edged with the 6 mm optic diameter hydrophilic acrylic polymer with a hydrophobic coating.

There are two theories of the value of the diameter of the anterior capsulorhexis. If it is less than the diameter of the IOL, prevention of PCO occurs due to the adhesion of the anterior capsule to the optics and keeping the epithelium from moving to the posterior capsule. If the diameter is larger, then adhesion of the anterior and posterior capsules is formed with the formation of a Sommering ring, which limits the migration of lens epithelial cells into the optical zone [13]. A controlled randomized trial by Haotian Lin et al. investigated the frequency and rate of primary capsulorhexis ring closure as a function of anterior capsulorhexis diameter. Patients were divided into 3 groups by anterior capsulorhexis diameter (group A: 3.0–3.9, group B: 4.0–5.0, and group C: 5.1–6.0 mm), posterior capsulorhexis diameter were 3.0-mm in all the cases. It was found that the smaller the diameter of the capsulorhexis, the faster and more significant the closure of the capsulorhexis opening. Thus, anterior capsulorhexis diameter of 4.0–5.0 mm may provide better capsular results given moderate anterior capsulorhexis constriction and moderate posterior capsulorhexis dilation, and a lower percentage of visual axis opacification [16]. Certain studies have

shown that incomplete overlap of capsulorhexis and IOL is the risk factor for early onset PCO [5]. In our patient's case the difference was in the diameter of the anterior and posterior capsulorhexis — on the right eye they were 0.5–1.0 mm larger than on the left eye, there the opacification has developed.

Optical coherence tomography (OCT) study of patients after phacoemulsification in combination with primary posterior capsulorhexis revealed the dependence: opacities in the optical zone are formed when the anterior hyaloid membrane adheres to the posterior capsule and to the IOL in the area of the PPCCC ring, or when there is a small distance between the anterior hyaloid membrane and the posterior capsule (from 70 to 210 μm). The effectiveness of the primary posterior capsulorhexis increased with the progression of involutional changes in the vitreolenticular interface and the deepening of the retrolental space [7, 12]. Unfortunately, we did not have the opportunity to perform an OCT of the anterior segment of our patient's eyes and we consider it reasonable to use this method of investigation in future studies.

How to treat the patient in this case? It can be managed by YAG-laser or surgical membranectomy, the latter is preferable [9, 10, 17]. Therefore, we used a 25g vitreotome-capsulotomy in this case. Thus, assuming an anterior hyaloid membrane — a matrix for cell migration — a 25g vitreotome-capsulotomy is the optimal surgical treatment as the retrolental space deepens, which creates an additional difficulty for the development of opacification in the optical zone [10].

The described clinical case confirms the possibility of visual axis opacification in one of the two eyes of the same patient in a period of 1 year after surgery, despite the primary posterior capsulorhexis and the presence of equal conditions — the same surgeon, the same IOL (sharp-edged hydrophilic acrylic with hydrophobic coating), the same mode of drops instillation, no inflammation after surgery, no concomitant eye diseases and somatic pathology. The difference was in the diameter of the anterior and posterior capsulorhexis — on the right eye they were 0.5–1.0 mm larger than on the left eye, and the left eye has developed opacity, which required surgery. An effective and safe way of treating this problem is the capsulotomy using a 25 gauge-vitreotome.

Участие авторов. Ю.В.Б. — сбор и анализ результатов, поиск и анализ литературы, оформление и перевод статьи; И.В.М. и И.И.Ш. — проведение обследования и операции, сбор и анализ результатов. **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

REFERENCES

1. Yu M, Yan D, Wu W, Wang Y, Wu X. Clinical outcomes of primary posterior continuous curvilinear capsulorhexis in postvitrectomy cataract eyes. *J Ophthalmol.* 2020;2020:6287274. DOI: 10.1155/2020/6287274.
2. Yazici AT, Bozkurt E, Kara N, Yildirim Y, Demirok A, Yilmaz OF. Long-term results of phacoemulsification combined with primary posterior curvilinear capsulorhexis in adults. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(1):115–119. DOI: 10.4103/0974-9233.92126.
3. Николашин С.И., Яблоков М.М. Первичный задний капсулорексис. Обзор литературы. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.* 2016;(1):194–198. [Nikolashin SI, Yablokov MM. The primary posterior capsulorhexis. Literature review. *Tambov University reports. Series: natural and technical sciences.* 2016;(1):194–198. (In Russ.)] DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-1-194-1.
4. Ковалевская М.А., Филина Л.А., Кокорев В.Л. Факторы риска развития вторичной катаракты и рекомендации к проведению первичного заднего капсулорексиса. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2018;11(3):213–217. [Kovalevskaya MA, Filina LA, Kokorev VL. Factors of the risk of developing a secondary cataract and recommendations for conducting a primary posterior capsulorhexis. *Bulletin of experimental and clinical surgery.* 2018;11(3):213–217. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-213-217.
5. Gu X, Chen X, Jin G, Wang L, Zhang E, Wang W, Liu Z, Luo L. Early-onset posterior capsule opacification: Incidence, severity, and risk factors. *Ophthalmol Ther.* 2022;11(1):113–123. DOI: 10.1007/s40123-021-00408-4.
6. Yu M, Huang Y, Wang Y, Xiao S, Wu X, Wu W. Three-dimensional assessment of posterior capsule-intraocular lens interaction with and without primary posterior capsulorhexis: an intraindividual randomized trial. *Eye (Lond).* 2021;10.1038/s41433-021-01815-4. DOI: 10.1038/s41433-021-01815-4.
7. Егорова Е.В. Анализ результатов ОКТ-исследования витреолентикулярного интерфейса после хирургии хрусталика с выполнением первичного заднего капсулорексиса. В кн.: *Патогенетически ориентированная технология хирургии катаракты при псевдоэкзофолиативном синдроме на основе исследования витреолентикулярного интерфейса.* Новосибирск: Российская офтальмология онлайн; 2020. с. 135–150. [Egorova EV. Analysis of the results of OCT studies of the vitreolenticular interface after lens surgery with primary posterior capsulorhexis. In: *Pathogenetically oriented technology of cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome based on the study of the vitreolenticular interface.* Novosibirsk: Russian ophthalmology online; 2020. p. 135–150. (In Russ.)]
8. Menapace R. Posterior capsulorhexis combined with optic buttonholing: an alternative to standard in-the-bag implantation of sharp-edged intraocular lenses? A critical analysis of 1000 consecutive cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(6):787–801. DOI: 10.1007/s00417-008-0779-6.
9. Shrestha UD, Shrestha MK. Visual axis opacification in children following paediatric cataract surgery. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2014;52(196):1024–1030. DOI: 10.31729/jnma.2807.

10. Торопыгин С.Г., Глушкова Е.В. Вторичные катаракты после внутрикапсульной имплантации интраокулярных линз: факторы риска и пути профилактики (сообщение 3). *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(2):103–112. [Toropygin SG, Glushkova EV. Secondary cataracts after in-the-bag intraocular lens implantation: risk factors and ways of prevention (part 3). *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(2):103–112. (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-103-112.

11. Zhao Y, Yang K, Li J, Huang Y, Zhu S. Comparison of hydrophobic and hydrophilic intraocular lens in preventing posterior capsule opacification after cataract surgery: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8301. DOI: 10.1097/MD.00000000000008301.

12. Егорова Е.В., Дружинин И.Б., Дулидова В.В., Черных В.В. Морфологические особенности проявления вторичной катаракты после факоемульсификации с первичным задним капсулорексисом. *Практическая медицина*. 2017;(3):30–34. [Egorova EV, Druzhinin IB, Dulidova VV, Chernykh VV. Morphological features of secondary cataract after phacoemulsification with primary posterior capsulorhexis. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;(3):30–34. (In Russ.)] EDN: ZHIETV.

13. Raj SM, Vasavada AR, Johar SR, Vasavada VA, Vasavada VA. Post-operative capsular opacification: a review. *Int J Biomed Sci*. 2007;3(4):237–250. PMID: 23675049.

14. McAvoy J, Beebe DC. *Lens epithelium and posterior capsular opacification*. Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London: Springer; 2014. 424 p. DOI: 10.1007/978-4-431-54300-8.

15. Nishi Y, Ikeda T, Nishi K, Mimura O. Epidemiological evaluation of YAG capsulotomy incidence for posterior capsule opacification in various intraocular lenses in Japanese eyes. *Clin Ophthalmol*. 2015;1(9):1613–1617. DOI: 10.2147/OPHTH.S89966.

16. Lin H, Tan X, Lin Z, Chen J, Luo L, Wu X, Long E, Chen W, Liu Y. Capsular outcomes differ with capsulorhexis sizes after pediatric cataract surgery: A randomized controlled trial. *Scientific reports*. 2015;5:16227. DOI: 10.1038/srep16227.

17. Menapace R, Schriefel S, Lwowski C, Leydolt C. Impact of primary posterior capsulorhexis on regenerative after-cataract and YAG laser rates with an acrylic micro-incision intraocular lens with plate haptics: 1-year and 3-year results. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(8):e1130–e1135. DOI: 10.1111/aos.14156.

Сведения об авторах

Банцыкина Юлия Владимировна, аспирант, каф. глазных болезней ИПО, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия; junessa91@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3524-2328>

Малов Игорь Владимирович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. глазных болезней ИПО, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия; ivmsamara@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2874-9585>

Штейнер Ирина Исаевна, канд. мед. наук, офтальмолог, Региональный медицинский центр, г. Самара, Россия; iishte@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5891-6255>

Author details

Iuliia V. Bantsykina, PhD Stud., Depart. of Eye Diseases, Samara State Medical University, Samara, Russia; junessa91@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3524-2328>

Igor V. Malov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart. of Eye Diseases, Samara State Medical University, Samara, Russia; ivmsamara@gmail.com; ORCID 0000-0003-2874-9585

Irina I. Shteyner, M.D., Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Regional Medical Center, Samara, Russia; iishte@yandex.ru; ORCID 0000-0001-5891-6255

Комплексное лечение пациентов с аутоиммунным тиреоидитом с использованием лазерных технологий

Ф.Г. Садыхов

Научный центр хирургии им. М.А. Топчубашева, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Актуальность. Частота аутоиммунного тиреоидита достигает до 40% среди всех заболеваний щитовидной железы и занимает второе место среди эндокринологических заболеваний.

Цель. Проведение сравнительной оценки эффективности лазерной фотодинамической терапии и традиционного консервативного лечения при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита.

Материал и методы исследования. Работа основана на данных обследования и лечения 235 пациентов, госпитализированных в Научный центр хирургии им. академика М.А. Топчубашева за период с 2008 по 2021 г. Пациенты разделены на две группы с учётом применённых методов лечения. Пациенты основной группы (106 чел., 45,1%) получили сеансы лазерной фотодинамической терапии в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови низкоинтенсивным лазерным излучением. Пациенты контрольной группы (129 чел., 54,9%) получили курс консервативной терапии в сочетании с сеансами внутривенного лазерного облучения крови низкоинтенсивным лазерным излучением. Для проверки статистической значимости различий концентрации гормонов щитовидной железы, гипофиза и антител к тканям щитовидной железы в сыворотке крови пациентов до начала, а затем на 15-е сутки после лечения использовали критерий χ^2 Пирсона. В каждой группе рассчитывали средние значения анализируемых клинических показателей, их среднюю ошибку ($\pm m$), 95% доверительный интервал и достоверность межгрупповых различий по критериям Пирсона χ^2 , Манна–Уитни U и Стьюдента t. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,050$.

Результаты. В основной группе на 5-й день лечения нормализация основных показателей воспалительной реакции произошла у 26 (24,5%) пациентов, в контрольной группе — у 16 (12,4%) пациентов ($\chi^2=5,9$, $p=0,010$). У пациентов основной группы показатели антител к тиреопероксидазе на 15-й день после лечения по сравнению с их значениями до лечения снизились в 5,65 раза ($t=8,4$, $p \leq 0,001$), содержание тиреотропного гормона уменьшилось в 2,18 раза ($t=6,9$, $p \leq 0,001$), свободного тироксина — увеличилось в 2 раза ($t=3,4$, $p \leq 0,01$), свободного трийодтиронина — повысилось в 1,71 раза ($t=1,4$, $p \geq 0,05$). Средние показатели антител к тиреопероксидазе в основной группе после лечения находились в пределах нормы ($31,57 \pm 5,75$ МЕ/мл).

Вывод. Применение лазерной фотодинамической терапии позволяет обеспечить лучшие результаты лечения пациентов диффузным аутоиммунным тиреоидитом.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, лимфоцитарная инфильтрация, лазерная фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Садыхов Ф.Г. Комплексное лечение пациентов с аутоиммунным тиреоидитом с использованием лазерных технологий. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):856–863. DOI: 10.17816/KMJ2022-856.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-856

Comprehensive treatment of patients with autoimmune thyroiditis using laser technologies

F.G. Sadikhov

Scientific Center of Surgery named after M.A. Topchubashov, Baku, Azerbaijan

Abstract

Background. The frequency of autoimmune thyroiditis reaches up to 40% among all thyroid gland diseases and ranks second among endocrinological diseases.

*Для переписки: fetta.sadikhov@gmail.com

Поступила 14.02.2022; принята в печать 31.05.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: fetta.sadikhov@gmail.com

Submitted 14.02.2022; accepted 31.05.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Aim. Carrying out a comparative evaluation of the effectiveness of laser photodynamic therapy and traditional conservative treatment in diffuse form of autoimmune thyroiditis.

Material and methods. The work is based on the examination and treatment data of 235 patients hospitalized in the Scientific Center of Surgery named after M.A. Topchubashov for the period from 2008 to 2021. Patients were divided into two groups based on the applied methods of treatment. Patients of the main group (106 people, 45.1%) received sessions of laser photodynamic therapy in combination with intravenous laser blood irradiation with low-intensity laser radiation. Patients in the control group (129 people, 54.9%) received a course of conservative therapy in combination with sessions of intravenous laser blood irradiation with low-intensity laser radiation. To test the statistical significance of differences in the concentrations of thyroid hormones, pituitary gland and antibodies to thyroid tissues in the blood serum of patients before and on the 15th day after treatment, Pearson's χ^2 test was used. In each group, the mean values of the analyzed clinical parameters, their mean error ($\pm m$), 95% confidence interval, and the significance of intergroup differences were calculated according to Pearson's χ^2 , Mann–Whitney U, and Student's t criteria. Differences were considered statistically significant at $p < 0.050$.

Results. In the main group on the 5th day of treatment, normalization of the main indicators of the inflammatory response occurred in 26 (24.5%) patients, in the control group — in 16 (12.4%) patients ($\chi^2=5.9$, $p=0.010$). In patients of the main group, the levels of antibodies to thyroperoxidase on the 15th day after treatment, compared with their values before treatment, decreased by 5.65 times ($t=8.4$, $p \leq 0.001$), the content of thyroid-stimulating hormone decreased by 2.18 times ($t=6.9$, $p \leq 0.001$), free thyroxine increased 2 times ($t=3.4$, $p \leq 0.01$), free triiodothyronine increased 1.71 times ($t=1.4$, $p \geq 0.05$). The average values of antibodies to thyroperoxidase in the main group after treatment were within the normal range (31.57 ± 5.75 IU/ml).

Conclusion. The use of laser photodynamic therapy provides the best results in the treatment of patients with diffuse autoimmune thyroiditis.

Keywords: autoimmune thyroiditis, lymphocytic infiltration, laser photodynamic therapy.

For citation: Sadikhov FG. Comprehensive treatment of patients with autoimmune thyroiditis using laser technologies. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):856–863. DOI: 10.17816/KMJ2022-856.

Список сокращений

АИТ — аутоиммунный тиреоидит; АТ-ТПО — антитела к тиреопероксидазе; ВЛОК-НИЛИ — внутривенное лазерное облучение крови низкоинтенсивным лазерным излучением; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации; св. T_3 — свободный трийодтиронин; св. T_4 — свободный тироксин; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ТТГ — тиреотропный гормон; ФДТ — фотодинамическая терапия; ЩЖ — щитовидная железа.

Актуальность

По данным литературы, частота аутоиммунного тиреоидита (АИТ) составляет до 40%, а рецидив при нём происходит в 20–45% случаев [1, 2]. Общепринятым лечением узловой и диффузно-узловой форм АИТ служит хирургическое, а при диффузной форме АИТ лечебная тактика зависит от степени поражения щитовидной железы (ЩЖ) и распространённости патологического процесса. Таким пациентам приходится обращаться к различным специалистам в разных клиниках [3, 4].

АИТ занимает второе место после сахарного диабета среди эндокринных заболеваний по распространённости. Чаще АИТ страдают женщины в возрасте 35–65 лет [2, 4]. В настоящее время лечение АИТ (болезни Хашимото) представляет собой достаточно сложную проблему клинической медицины [5, 6]. Существующие сегодня средства и методы лечения болезни дают возможность исключить стандартный подход к выбору рационального метода лечения пациента [3, 6]. Дальнейшие исследования,

посвящённые проблеме комплексного лечения АИТ, должны быть направлены в сторону выработки чёткого алгоритма лечения АИТ с применением современных лазерных технологий, а также обоснованного подхода к выбору оптимального метода лечения АИТ с учётом индивидуальных особенностей пациента [7, 8]. В связи с указанным существует настоятельная необходимость в дальнейших исследованиях по усовершенствованию методов лечения пациентов с АИТ [4, 9].

В этой связи нельзя не отметить использование возможностей лазерной технологии для решения рассматриваемой проблемы. В последние годы успешно применяют лазерную фотодинамическую терапию (ФДТ) в лечении различных онкологических заболеваний, а также воспалительных процессов [10, 11]. Показано, что ФДТ оказывает иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект, что способствует активации фагоцитоза, улучшает микроциркуляцию в тканях, стимулирует репаративные процессы. Фактически ФДТ

представляет собой разновидность химиотерапии, основанную на фотохимической реакции, катализатором которой служит кислород, активируемый фотосенсибилизатором на фоне воздействия лазерного излучения [12, 13].

Есть наблюдения, что ФДТ и внутривенное лазерное облучение крови низкоинтенсивным лазерным излучением (ВЛОК-НИЛИ) оказывают благоприятный эффект и положительное воздействие на организм человека [14–16]. Важным, с нашей точки зрения, является противовоспалительное и иммуномодулирующее действие лазерной ФДТ за счёт выделения цитокинов и иммунных медиаторов, что позволяет применять метод лазерной ФДТ для лечения диффузной формы АИТ.

Цель

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности лазерной ФДТ и традиционного консервативного лечения при диффузной форме АИТ.

Материал и методы исследования

Работа основана на данных обследования и лечения 235 пациентов, госпитализированных на клиническую базу Научного центра хирургии им. академика М.А. Топчубашева за период с 2008 по 2021 г. Пациенты были разделены на две группы с учётом применённых методов лечения: основная группа — 106 (45,1%) пациентов, контрольная группа — 129 (54,9%) человек. Для выяснения эффективности воздействия методов лечения на состояние пациентов проведён анализ численности пациентов с увеличением ЩЖ с симптомами гипотиреоза в обеих группах. Пациенты основной группы получили сеансы лазерной ФДТ в сочетании с сеансами ВЛОК-НИЛИ, пациенты контрольной группы — курс консервативной терапии в сочетании с сеансами ВЛОК-НИЛИ.

Для проведения ФДТ использовали аппарат фототерапевтический АФС «Гармония» (Россия) с регулируемой выходной мощностью до 7 Вт, длиной волны излучения $661 \pm 0,03$ нм. Время экспозиции в непрерывном режиме составляло 12–15 мин при плотности энергии около 25 Дж/см². Расстояние между световодом и шеей пациента было 10–15 см. Также пациентам основной и контрольной групп проводили ВЛОК аппаратом Солярис (Россия) ($\lambda=630$ нм), мощность излучения на торце световода составляла 5 мВ, время экспозиции — 20 мин, на курс проводили 7–10 сеансов.

Пациентам контрольной группы проведён курс консервативной терапии в сочетании с се-

ансами ВЛОК-НИЛИ. Для заместительной терапии были назначены препараты левотироксина натрия (эутирокс, L-тироксин) ориентировочно из расчёта 1,7 мкг на 1 кг массы тела пациента. Начальную дозу препарата и время достижения полной заместительной дозы определяли индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, наличия сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой патологии.

Для оценки эффективности лечения проводили тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с цитологическим исследованием до начала ФДТ, а затем на 5-е, 10-е и 30-е сутки после лечения. Биопрепарат фиксировали в жидкости Карнуа в течение 2 ч и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали по Папаниколау.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики. Все вычисления проводили на электронной таблице Excel 2016 и SPSS 24. В каждой группе рассчитывали средние значения анализируемых клинических показателей, их среднюю ошибку ($\pm m$), 95% доверительный интервал и достоверность межгрупповых различий по критериям Пирсона χ^2 , Манна–Уитни U и Стьюдента t. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,050$.

Результаты и обсуждение

У 65 (61,3%) из 106 пациентов с диффузной формой АИТ основной группы в клинической картине болезни, кроме умеренного увеличения ЩЖ, были симптомы субклинического гипотиреоза (вялость, апатия, лёгкая степень астении, ухудшение памяти, периодические перебои в работе сердца, ощутимое сердцебиение и др.). Такая клиническая картина болезни и характер морфологических изменений ЩЖ не давали оснований для хирургического лечения этих пациентов. По этой причине мы избрали следующий подход к лечебной тактике основной группы. Нами использован метод ФДТ в сочетании с сеансами ВЛОК-НИЛИ. Такой же подход к лечению мы применили ещё к 20 (18,9%) пациентам с диффузно-ложноузловой формой АИТ, у которых также не было показаний для хирургического лечения болезни, и к 21 (19,8%) пациентке с послеродовым тиреоидитом, так как на протяжении длительных сроков наблюдения и лечения (от 1 до 3 лет) у этих женщин явления гипотиреоза не удалось устранить, а гормональный статус, несмотря на проводимую терапию, не восстанавливался.

В общей сложности у 106 пациентов мы сочли возможным применить метод ФДТ в соче-

Таблица 1. Показатели воспалительной реакции в исследуемых группах

Группа	Показатели воспалительной реакции к 5-му дню лечения			Показатели воспалительной реакции к 10-му дню лечения		
	ЛИИ	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	ЛИИ	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Основная группа	1,77±0,16	13,00±0,21	11,61±1,06	1,47±0,05	10,02±0,96	10,56±0,87
Контрольная группа	1,85±0,23	14,62±1,35	11,25±1,20	1,47±0,07	9,75±0,96	10,33±1,02

Примечание: ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

тании с сеансами ВЛОК-НИЛИ и сравнили эффективность проводимых лечебных мероприятий с контрольной группой из 129 пациентов, которым проводили консервативную терапию. В основном это были пациенты пожилого возраста, страдающие атрофической (63 пациента, 48,8%) и диффузной (11 человек, 8,5%) формами АИТ, с признаками субклинического и манифестного гипотиреоза, а также 55 (42,3%) женщин с явлениями послеродового тиреоидита.

В обеих группах исследовали динамику некоторых показателей воспалительной реакции организма: лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ; норма 1,45±0,08), скорости оседания эритроцитов (СОЭ; норма у женщин 2–15 мм/ч, у мужчин 1–10 мм/ч) и С-реактивного белка (СРБ; норма до 11,0 мг/л), а также клинический и биохимический анализы крови. ЛИИ рассчитывали по лейкограмме согласно формуле:

$$\text{ЛИИ} = (4\text{Ми} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) / (\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Э} + 1),$$

где Ми — миелоциты; Ю — юные; П — палочкоядерные; С — сегментоядерные нейтрофилы; Пл — плазматические клетки; Л — лимфоциты; Мо — моноциты; Э — эозинофилы.

Данные приведены в табл. 1.

Динамика некоторых показателей воспалительной реакции организма демонстрировала более быструю нормализацию их в основной группе. При изначально несколько повышенных уровнях ЛИИ (норма 1,45±0,08) в основной и контрольной группах (соответственно 2,43±0,34 и 2,24±0,2) есть статистически значимые различия между основной и контрольной группами ($U_{\text{эмп.}} = 526,5$, $p = 0,008$). Снижение данного показателя (в основной группе 1,77±0,16, в контрольной группе 1,85±0,23) за 5 дней лечения произошло в основной группе у 26 (24,5%) пациентов, в контрольной — у 16 (12,4%) пациентов ($\chi^2 = 5,9$, $p = 0,010$).

В основной группе показатели ЛИИ до лечения статистически достоверно не отлича-

лись от показателей на 5-й день лечения ($t = 1,76$, $p \geq 0,050$). В контрольной группе показатели ЛИИ до лечения и на 5-й день также не имели статистически значимых различий ($t = 1,25$, $p \geq 0,050$). Показатели ЛИИ на 5-й день лечения в основной группе статистически достоверно отличалась от показателей в контрольной группе ($U_{\text{эмп.}} = 1010,5$, $p = 0,043$).

До лечения уровень СОЭ у пациентов обеих групп был изначально высоким (в основной группе 17,84±2,24 мм/ч, в контрольной группе 16,05±2,33 мм/ч). На 5-е сутки у 33 (31,1%) пациентов основной группы и 21 (16,3%) пациента контрольной группы ($\chi^2 = 7,18$, $p = 0,010$) произошло снижение СОЭ (в основной группе 13,00±0,21 мм/ч, в контрольной — 14,62±1,35 мм/ч). СОЭ до лечения в основной группе статистически достоверно отличалась от показателей на 5-й день лечения ($t = 2,15$, $p \leq 0,050$). В контрольной группе СОЭ до лечения и на 5-й день не имела статистически значимых различий ($t = 0,70$, $p \geq 0,050$). До лечения СОЭ в основной группе статистически достоверно отличалась от показателей в контрольной группе ($U_{\text{эмп.}} = 426,00$, $p \leq 0,001$), на 5-й день лечения статистическая достоверность различий СОЭ в этих группах составила $U_{\text{эмп.}} = 1442,5$, $p \leq 0,001$.

Аналогичная тенденция к снижению зарегистрирована и у содержания СРБ. В основной группе до лечения оно составило 15,45±0,51 мг/л, в контрольной — 15,80±0,77 мг/л (при норме до 11,0 мг/л). До лечения концентрация СРБ в основной группе статистически достоверно отличалась от контрольной группы ($U_{\text{эмп.}} = 1039,0$, $p \leq 0,021$). В основной группе показатели СРБ до лечения статистически достоверно отличались от таковых на 5-й день лечения ($t = 3,84$, $p \leq 0,050$). Содержание СРБ в контрольной группе до лечения и на 5-й день также имели статистически значимые различия ($t = 3,20$, $p \leq 0,050$). Тенденция к снижению в динамике показателей СРБ выявлена у 34 (32,1%) пациентов основной группы и 17 (13,2%)

Таблица 2. Уровни гормонов на 15-й день лечения у пациентов с аутоиммунным тиреодитом в двух группах обследованных (средние показатели)

Группа	ТТГ, мкМЕ/мл (норма 0,27–4,2)	св. T_4 , пмоль/л (норма 12,0–22,0)	св. T_3 , пмоль/л (норма 3,1–6,8)	АТ-ТПО, МЕ/мл (норма <34)
Основная (n=40)	3,00±0,21 [2,58–3,42]	19,15±1,52* [16,11–22,19]	5,11±1,10 [2,91–7,31]	31,57±5,75* [20,07–43,07]
Контрольная (n=50)	3,13±0,82 [1,49–4,77]	16,40±1,39 [13,62–19,18]	4,89±0,86 [3,17–6,61]	65,95±9,31 [47,33–84,57]

Примечание: * $p \leq 0,001$ сравнение с контрольной группой; ТТГ — тиреотропный гормон; св. T_4 — свободный тироксин; св. T_3 — свободный трийодтиронин; АТ-ТПО — антитела к тиреопероксидазе.

контрольной группы ($\chi^2=12,24$, $p=0,0005$). Концентрация СРБ на 5-й день лечения в основной группе статистически достоверно не отличалась от контрольной группы (Уэмп.=661,5, $p=0,183$).

К 10-му дню наблюдения за пациентами в обеих группах отмечена такая же тенденция. Количество пациентов с нормальными показателями к 10-му дню лечения увеличилось и составило в основной группе для ЛИИ — 90 (84,9%), для СОЭ — 93 (87,7%), для СРБ — 86 (81,1%); в контрольной группе динамика была схожей, однако менее выраженной: ЛИИ — 82 (63,6%), СОЭ — 77 (59,7%), СРБ — 74 (57,4%) пациента. На 10-е сутки количество пациентов с нормальными основными показателями воспалительной реакции в основной группе отличалось от количества пациентов в контрольной группе (по показателям ЛИИ статистическая достоверность составила $\chi^2=13,8$, $p=0,005$; по СОЭ — $\chi^2=38,3$, $p=0,005$; по СРБ — $\chi^2=15,1$, $p=0,005$).

В основной группе ЛИИ до лечения статистически достоверно отличался от показателей на 10-й день лечения ($t=2,79$, $p \leq 0,050$). В контрольной группе ЛИИ до лечения и на 10-й день также имел статистически значимые различия ($t=3,50$, $p \leq 0,050$). Показатели ЛИИ на 10-й день лечения в основной группе статистически достоверно не отличались от контрольной группы (Уэмп.=787,5, $p=0,904$).

СОЭ до лечения в основной группе статистически достоверно отличалась от показателей на 10-й день ($t=3,20$, $p \leq 0,050$). В контрольной группе до лечения и на 10-й день также были статистически значимые различия ($t=2,52$, $p \leq 0,050$). На 10-й день лечения в основной группе СОЭ статистически достоверно не отличалась от показателей в контрольной группе (Уэмп.=664,0, $p=0,191$).

В отношении СРБ в основной группе до лечения и на 10-й день были статистически достоверные различия ($t=4,89$, $p \leq 0,010$). Показатели СРБ в контрольной группе до лечения и после лечения также имели статистически значимые

различия ($t=4,27$, $p \leq 0,010$). Показатели СРБ на 10-й день лечения в основной группе статистически достоверно не отличались от таковых в контрольной группе (Уэмп.=671,5, $p=0,216$).

Для оценки эффективности лечения проводили тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с цитологическим исследованием к 10-м суткам. Отмечено уменьшение скопления лимфоцитов в основной группе у 45 (42,5%) из 106 пациентов, в контрольной группе — у 34 (26,4%) из 129 человек ($\chi^2=6,8$, $p=0,050$). Уровень свободного трийодтиронина (св. T_3) и свободного тироксина (св. T_4) обычно повышался незначительно и к 5-м суткам нормализовался. В эти же сроки отмечено исчезновение признаков АИТ по данным ультразвукового исследования, что позволяло сократить курс терапии у пациентов основной группы до 5 сут. В контрольной группе терапию продолжали до 10-х суток.

После лазерной ФДТ в течение 6 мес обострения заболевания в основной группе не отмечено ни в одном наблюдении, в то время как в контрольной группе у 19 (14,7%) из 129 пациентов развилось обострение АИТ. Таким образом, полученные данные динамики некоторых показателей воспалительной реакции организма (ЛИИ, СОЭ и СРБ) позволяют рассматривать результаты лечения пациентов основной группы как более оптимистичные.

Для оценки эффекта от воздействия ФДТ в сочетании с ВЛОК-НИЛИ мы проанализировали некоторые показатели гормонов, свидетельствующих о функции ЩЖ. Исследование проводили в отношении пациентов основной (40 из 106 пациентов, 37,7%) и контрольной (50 из 129 человек, 38,8%) групп ($\chi^2=5,1$, $p=0,050$). У этих пациентов исследована концентрация ряда гормонов [тиреотропного гормона (ТТГ), св. T_3 , св. T_4] и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Мы сравнили показатели у пациентов двух групп на 15-й день лечения (табл. 2).

У пациентов основной группы показатели АТ-ТПО, ТТГ, св. T_4 и св. T_3 (до лечения по-

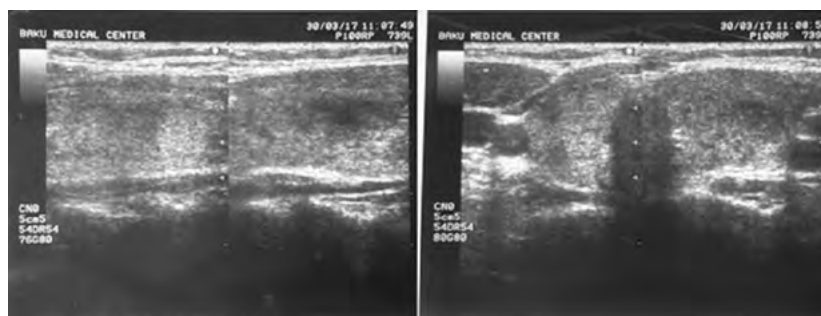


Рис. 1. Ультразвуковая картина щитовидной железы. Правая и левая доли (поперечная и продольная проекции)

казатели соответственно составляли $176,80 \pm 16,29$ МЕ/мл, $6,54 \pm 0,47$ мкМЕ/мл, $10,20 \pm 2,05$ пмоль/л и $2,99 \pm 1,01$ пмоль/л) явно улучшились и приблизились к норме, что свидетельствует об отсутствии у пациентов этой группы признаков гипотиреоза. Показатели АТ-ТПО, ТТГ, св. T_4 и св. T_3 в контрольной группе до лечения соответственно составляли $326,28 \pm 46,89$ МЕ/мл, $9,99 \pm 1,34$ мкМЕ/мл, $6,69 \pm 1,36$ пмоль/л и $3,10 \pm 0,66$ пмоль/л. До лечения цифры АТ-ТПО в основной группе статистически значимо отличались от контрольной группы ($U_{\text{эмп.}}=1600,0$ $p \leq 0,001$). Статистические различия в основной группе между показателями до лечения и на 15-й день соответственно составляли $t=8,39$, $p \leq 0,001$; $t=4,78$, $p \leq 0,001$; $t=3,51$, $p \leq 0,01$ и $t=1,42$, $p \geq 0,05$. Статистические различия в контрольной группе между показателями до лечения и на 15-й день были $t=5,40$, $p \leq 0,001$; $t=4,37$, $p \leq 0,001$; $t=5,11$, $p \leq 0,001$ и $t=1,66$, $p \geq 0,05$.

Концентрация ТТГ ($3,00 \pm 0,21$ мкМЕ/мл; 95% доверительный интервал 2,58–3,42) в основной группе на 15-й день статистически значимо не отличалась ($U_{\text{эмп.}}=917,0$, $p=0,26$) от контрольной группы ($3,13 \pm 0,82$ мкМЕ/мл; 95% доверительный интервал 1,49–4,77). Показатели св. T_4 в основной группе на 15-й день ($19,15 \pm 1,52$ пмоль/л; 95% доверительный интервал 16,11–22,19) статистически значимо отличались ($U_{\text{эмп.}}=134,0$, $p \leq 0,001$) от контрольной группы ($16,40 \pm 1,39$ пмоль/л; 95% доверительный интервал 13,62–19,18). Содержание св. T_3 ($5,11 \pm 1,10$ пмоль/л; 95% доверительный интервал 2,91–7,31) в основной группе статистически значимо не отличалось ($U_{\text{эмп.}}=698$, $p=0,326$) от контрольной группы ($4,89 \pm 0,86$ пмоль/л; 95% доверительный интервал 3,17–6,61). Количество АТ-ТПО на 15-й день в основной группе ($31,57 \pm 5,75$ МЕ/мл; 95% доверительный интервал 20,07–43,07) статистически значимо ($p \leq 0,001$) отличалось от контрольной группы ($65,95 \pm 9,31$ МЕ/мл; 95% доверительный интервал 47,33–84,57).

Средние показатели АТ-ТПО в основной группе находятся в пределах нормы, в то время как в контрольной группе превышают норму в 1,9 раза ($t=3,15$, $p \leq 0,05$).

Отсутствие у пациентов основной группы признаков гипотиреоза подтверждается также клиническими наблюдениями за пациентами и данными ультразвукового исследования о состоянии ЩЖ (отсутствуют признаки увеличения органа, изменения его структуры и патологические изменения в виде формирования гипо- или гиперэхогенных участков, повышенного кровотока, уменьшается плотность и эхогенность тканей ЩЖ). А в контрольной группе сохраняются очаги гипо- и гиперэхогенности в сегментах ЩЖ и мелкоочечные гиперэхогенные включения в результате уплотнения соединительной ткани, как показано на рис. 1.

По данным ультразвукового исследования ткань ЩЖ становится более однородной и изоэхогенной. Источаются или исчезают гиперэхогенные тяжи (элементы межсегментарных перегородок и стенок сосудов). Объем железы приближается к индивидуально оптимальному.

Среди пациентов контрольной группы отмечены некоторые изменения, касающиеся в первую очередь уменьшения уровня ТТГ (до лечения $9,99 \pm 1,34$ мкМЕ/мл, на 15-й день после лечения $3,13 \pm 0,82$ мкМЕ/мл; $t=6,9$, $p \leq 0,001$) в 3,2 раза, увеличения в 1,58 раза концентрации св. T_3 (до лечения $3,10 \pm 0,66$ пмоль/л, на 15-й день $4,89 \pm 0,86$ пмоль/л; $t=4,3$, $p \leq 0,005$), уменьшения в 4,94 раза показателей АТ-ТПО (до лечения $326,28 \pm 46,89$ МЕ/мл, на 15-й день $65,95 \pm 9,31$ МЕ/мл; $t=5,4$, $p \leq 0,001$).

Другими словами, консервативная терапия у пациентов этой группы дала положительный результат только у 82 (63,6%) пациентов, в то время как у 47 (36,4%) из 129 пациентов признаки субклинического гипотиреоза, так же как и структурные изменения в ЩЖ, сохранялись и в более поздние сроки (21 день и более).

Полученные результаты наглядно демонстрируют эффективность комплексного применения метода лазерной ФДТ и ВЛОК-НИЛИ в лечении диффузной формы АИТ и послеродового тиреоидита. Таким образом, при сравнении непосредственных результатов лечения пациентов в двух группах видно, что наибольший эффект был достигнут в группе, которым проводили местную лазерную ФДТ в сочетании с ВЛОК-НИЛИ.

Заключение

Анализ клинико-инструментальных и лабораторных результатов свидетельствует о начале восстановительного процесса в ЩЖ уже после проведения курсов местной ФДТ и ВЛОК-НИЛИ. Репаративные изменения связаны как с регенерацией тиреоидного эпителия, так и с устранением сопутствующих компенсаторно-приспособительных явлений (отёка стромы, фиброза, лимфоцитарной инфильтрации, клеточной и тканевой гиперплазии-гипертрофии).

Одновременно с видимым улучшением состояния ЩЖ произошла нормализация тиреоидного гормонального баланса и уровня антител (АТ-ТПО, антител к тиреоглобулину).

Восстановительный процесс происходит на всех уровнях сегментарной системы ЩЖ — мелком (фолликулярном), малом (дольковом), среднем и крупном. По мере улучшения структуры ЩЖ уменьшаются различия (по состоянию ткани и границе) между крупными сегментами и остальной тканью. Этот уровневый порядок восстановления свидетельствует о крупноочаговой регенерации ЩЖ.

Предлагаемый усовершенствованный метод с использованием лазерных технологий позволяет обеспечить лучшие результаты лечения пациентов диффузным АИТ. Обладая выраженным местным воздействием на клеточно-тканевую структуру ЩЖ, сочетанное применение лазерного излучения способно обеспечить благоприятный эффект и положительный исход в лечении болезни.

Выводы

1. Лазерная фотодинамическая терапия в сочетании с сеансами внутривенного лазерного облучения крови низкоинтенсивным лазерным излучением способствовала нормализации основных показателей воспалительной реакции организма на 5-й день лечения у 26 (24,5%) пациентов основной группы, традиционное консервативное лечение в сочетании с сеансами внутривенного лазерного облучения крови низкоинтенсивным лазерным излучением —

у 16 (12,4%) пациентов контрольной группы. Различия показателей между основной и контрольной группами на 5-й день лечения не имеют статистической значимости.

2. В основной группе у 45 (42,5%) и в контрольной у 34 (26,4%) пациентов при цитологическом исследовании пунктата к 10-м суткам произошло уменьшение скопления лимфоцитов в щитовидной железе: в основной группе в 1,65 раза, в контрольной в 1,52 раза. Различия показателей между основной и контрольной группами на 10-й день не имеют статистической значимости.

3. Средние показатели антител к тиреопероксидазе в основной группе после лечения находились в пределах нормы, в то время в контрольной группе они превышали норму в 1,9 раза.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожко В.А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(2):4–13. [Rozhko VA. Current state of the autoimmune thyroiditis problem. *Health and ecology issues*. 2019;(2):4–13. (In Russ.)] EDN: ZBMLRM.
2. Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Кручинин Е.В., Алекберов Р.И., Тарасов Д.О., Тяпкин А.В., Козлов М.В., Ахметьянов М.А., Лукашенко А.В., Мокин Е.А., Фидоматова З.Ш. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2019;(7):110–113. [Boldyreva YV, Lebedev IA, Kruchinin EV, Alekberov RI, Tarasov DO, Tyapkin AV, Kozlov MV, Akhmetianov MA, Lukashenok AV, Mokin EA, Fidomatova ZSh. A unified approach to patient management with autoimmune thyroiditis (literature review). *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019;(7):110–113. (In Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2019.07.25.
3. Меньков А.В. Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита. *Современные технологии в медицине*. 2011;(2):103–105. [Menkov AV. Surgical treatment of autoimmune thyroiditis. *Modern technologies in medicine*. 2011;(2):103–105. (In Russ.)] EDN: NXTLJT.
4. Самсонова А.М., Левин А.В., Гаврилова Н.А. Компьютерная рефлексотерапия в восстановительном лечении пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. *Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал*. 2016;(4):159–164. [Samsonova AM, Levin AV, Gavrilova NA. Computer reflexotherapy in the rehabilitative treatment of patients with chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnyy zhurnal*. 2016;(4):159–164. (In Russ.)] EDN: XGRQOB.
5. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park DJ, Ahn SH, Park DJ, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck*. 2011;33(5):691–695. DOI: 10.1002/hed.21518.

6. Рябченко Е.В., Шипкова И.Н. Показания к хирургическому лечению пациентов с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;(1):141–144. [Ryabchenko EV, Shipkova IN. Indications for surgical treatment of patients with a diagnosis of “autoimmune thyroiditis with nodulation”. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2012;(1):141–144. (In Russ.)] EDN: OWZAMV.

7. Никонова Л.В., Давыдчик Э.В., Тишковский С.В., Гадомская В.И. Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;(1):82–87. [Nikonova LV, Davydchik EV, Tishkovskiy SV, Gadomskaya VI. Thyroid disease and pregnancy. Part I. Autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis in pregnancy: modern methods of diagnosis and treatment. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(1):82–87. (In Russ.)] EDN: VSKSRZ.

8. Титова Л.Ю. Лазеротерапия щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите у женщин с нарушением менструального цикла. *Лазерная медицина*. 2016;20(3):73. [Titova LYU. Laser therapy of the thyroid gland in the autoimmune thyroiditis in women with menstrual disorders. *Laser medicine*. 2016;20(3):73. (In Russ.)] EDN: WTRYGL.

9. Шидловский В.А., Шидловский А.В., Шеремет В.И., Твердохлеб В.И. Тиреоидит Хашимото — терапевтическая или хирургическая проблема? *Международный эндокринологический журнал*. 2020;16(3):245–250. [Shidlovskiy VA, Shidlovskiy AV, Sheremet VI, Tverdokhlib VI. Hashimoto's thyroiditis — a therapeutic or surgical problem? (literature review). *International Journal of Endocrinology*. 2020;16(3):245–250. (In Russ.)] DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205274.

10. Ghorbani J, Rahban D, Aghamiri S. Photosensitizers in antibacterial photodynamic therapy: An overview. *Laser Ther*. 2018;27(4):293–302. DOI: 10.5978/islsm.27_18-RA-01.

11. Странадо Э.Ф., Малова Т.И., Волгин В.Н., Рябов М.В. Лазерная фотодинамическая терапия — новая медицинская технология лечения рака кожи «неудоб-

ных» критических локализаций. *Лазерная медицина*. 2016;20(4):5–8. [Stranadko EPh, Malova TL, Volgin VN, Ryabov MV. Laser photodynamic therapy — a new medical technology for treating skin cancer at “uncomfortable” critical locations. *Laser medicine*. 2016;20(4):5–8. (In Russ.)] EDN: XHDQEV.

12. Раджабов А.А., Дербенев В.А., Исмаилов Г.И., Спокойный А.Л. Антибактериальная фотодинамическая терапия мягких тканей. *Лазерная медицина*. 2017;21(2):46–49. [Radjabov AA, Derbenev VA, Ismailov GI, Spokoyny AL. Antibacterial photodynamic therapy of purulent wounds in soft tissues. *Laser medicine*. 2017;21(2):46–49. (In Russ.)] EDN: ZBKGRZ.

13. Толстых П.И. *Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Прологомены*. Под ред. П.И. Толстых. М.: Альтаир; 2012. с. 247–249. [Tolstykh PI. *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty fotodinamicheskoy terapii ran razlichnogo geneza. Prolegomeny*. (Theoretical and practical aspects of photodynamic therapy of wounds of various origins. Prolegomena.) Tolstykh PI, editor. Moscow: Altair; 2012. p. 247–249. (In Russ.)]

14. Аристархов Р.В., Аристархов В.Г., Пузин Д.А., Угольников Е.В. Сравнительные аспекты традиционной терапии и применения лазера для лечения подострого тиреоидита де Кервена. *Лазерная медицина*. 2016;20(4):19–24. [Aristarkhov RV, Aristarkhov VG, Puzin DA, Ugolnikova EV. Comparative aspects of traditional therapy and laser therapy for the treatment of subacute thyroiditis de quervain. *Laser medicine*. 2016;20(4):19–24. (In Russ.)] EDN: XHDQGT.

15. Li A, Liang C, Xu L, Wang Y, Liu W, Zhang K, Liu J, Shi J. Boosting 5-ALA-based photodynamic therapy by a liposomal nanomedicine through intracellular iron ion regulation. *J Acta Pharm Sin B*. 2021;11(5):1329–1340. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.03.017.

16. Странадо Э.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И. Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы. *Лазерная медицина*. 2010;14(3):52–56. [Stranadko EF, Kuleshov IYu, Karakhanov GI. Photodynamic effect on pathogenic microorganisms. *Laser medicine*. 2010;14(3):52–56. (In Russ.)]

Сведения об авторе

Садыхов Фатта Гафар оглы, канд. мед. наук, научный сотрудник, отд. эндокринной хирургии, Научный центр хирургии им. академика М.А. Топчубашева, г. Баку, Азербайджан; fetta.sadixov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6779-8796>

Author details

Fatta G. Sadikhov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Depart. of Endocrine Surgery, Scientific Center of Surgery named after M.A. Topchubashov, Baku, Azerbaijan; fetta.sadixov@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6779-8796>

Влияние контролируемой динамической сиалометрии на секреторную функцию околоушных желёз

А.В. Щипский*, М.М. Калиматова, П.Н. Мухин

Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Замечено, что пациенты с ксеростомией после сиалометрии могут отмечать уменьшение ксеростомии.

Цель. Изучить влияние стимулированной сиалометрии на количественные параметры слюноотделения, объяснить механизм и причину такого влияния.

Материал и методы исследования. У 22 пациентов с ксеростомией провели контролируемую динамическую сиалометрию околоушных желёз. Забор слюны осуществляли капсулой Лешли (n=44) и катетером (n=44), стимулировали 1% раствором пилокарпина. На 1-м этапе капсула находилась справа, катетер — слева, через неделю (2-й этап) катетер — справа, капсула — слева. Количество слюны (мл), получаемое с помощью капсулы, принимали в качестве контрольного показателя, с помощью катетера — в качестве испытуемого показателя, разница между ними определяла реологическое состояние слюны. Исследование согласовано с этическим комитетом. Анализ показателей в динамике провели отдельно в группе с капсулой, отдельно — в группе с катетером. Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Показатели сиалометрии (мл), полученные с помощью капсулы, ко 2-му этапу исследования увеличились в 13 (69,1%) случаях, в 9 (40,9%) случаях не изменились (n=2; 9,1%) или уменьшились (n=7; 31,8%). Показатели сиалометрии (мл), полученные с помощью катетера, ко 2-му этапу исследования увеличились в 16 (72,7%) случаях, в 6 (27,3%) случаях не изменились (n=2; 9,1%) или уменьшились (n=4; 18,2%). Количество случаев с усилением секреции было достоверно больше иных случаев ($t=3,385$; $p < 0,001$). Динамика реологического состояния была следующей. Через неделю в 7 (31,8%) случаях показатели реологического состояния слюны (разница между контрольными и испытуемыми показателями сиалометрии 0,5 мл и более) вернулись к норме (разница между контрольными и испытуемыми показателями сиалометрии 0,5 мл и менее), в 2 (9,1%) случаях норма не была достигнута ($t=1,947$; $p < 0,05$). Таким образом, сиалометрия в краткосрочной перспективе может положительно влиять на секреторную функцию слюнных желёз. Однако парасимпатическая стимуляция секреторной функции истощает количество секреторных гранул в glanduloцитах, что ограничивает эффект применения пилокарпина для уменьшения ксеростомии.

Вывод. Одновременный забор слюны из околоушных желёз капсулой Лешли (контроль) и катетером в качестве капиллярного вискозиметра позволяет определять реологические свойства слюны; улучшение реологических свойств слюны после стимулированной сиалометрии связано с применением м-холиномиметика пилокарпина.

Ключевые слова: сиалометрия, реологические свойства слюны, ксеростомия.

Для цитирования: Щипский А.В., Калиматова М.М., Мухин П.Н. Влияние контролируемой динамической сиалометрии на секреторную функцию околоушных желёз. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):864–869. DOI: 10.17816/KMJ2022-864.

*Для переписки: sialocenter@mail.ru

Поступила 02.03.2022; принята в печать 05.04.2022;
опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: sialocenter@mail.ru

Submitted 02.03.2022; accepted 05.04.2022;
published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-864

Effect of controlled dynamic sialometry on the secretory function of the parotid glands

A.V. Shchipskiy*, M.M. Kalimatova, P.N. Mukhin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Abstract**Background.** It is noted that patients with xerostomia after sialometry may notice a decrease in xerostomia.**Aim.** To study the effect of stimulated sialometry on the quantitative parameters of salivation, to explain the mechanism and reason for such an effect.**Material and methods.** Controlled dynamic parotid sialometry was performed in 22 patients with xerostomia. Saliva was taken with a Lashley capsule (n=44) and a catheter (n=44), stimulated with 1% pilocarpine solution. At the 1st stage, the capsule was on the right, the catheter was on the left, a week later (2nd stage) the catheter was on the right, the capsule was on the left. The amount of saliva (ml) obtained with a capsule was taken as a control indicator, with a catheter — as a test indicator, the difference between them determined the rheological state of saliva. The study was approved by the ethical committee. The analysis of indicators in dynamics was carried out separately in the group with a capsule, separately in the group with a catheter. Significance of differences was assessed using Student's t-test. The results were considered significant at $p \leq 0.05$.**Results.** By the 2nd stage of the study, the sialometry values (ml) obtained using the capsule increased in 13 (69.1%) cases, did not change (n=2; 9.1%) or decreased (n=7; 31.8%) in 9 (40.9%) cases. By the 2nd stage of the study, sialometry values (ml) obtained using a catheter increased in 16 (72.7%) cases, did not change (n=2; 9.1%) or decreased (n=4; 18.2%) in 6 (27.3%) cases. The number of cases with increased secretion was significantly higher than other cases ($t=3.385$; $p < 0.001$). The dynamics of the rheological state was as follows. A week later, in 7 (31.8%) cases, the indicators of the rheological state of saliva (the difference between the control and test sialometry values of 0.5 ml or more) returned to normal (the difference between the control and test sialometry values of 0.5 ml or less), in 2 (9.1%) cases, the norm was not achieved ($t=1.947$; $p < 0.05$). Thus, sialometry in the short term can positively influence the secretory function of the salivary glands. However, parasympathetic stimulation of secretory function depletes the number of secretory granules in glandulocytes, which limits the effect of pilocarpine in reducing xerostomia.**Conclusion.** Simultaneous sampling of saliva from the parotid glands with a Lashley capsule (control) and a catheter as a capillary viscometer makes it possible to determine the rheological properties of saliva; the improvement in the rheological properties of saliva after stimulated sialometry is associated with the use of the m-cholinomimetic pilocarpine.**Keywords:** sialometry, saliva rheological properties, xerostomia.**For citation:** Shchipskiy AV, Kalimatova MM, Mukhin PN. Effect of controlled dynamic sialometry on the secretory function of the parotid glands. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):864–869. DOI: 10.17816/KMJ2022-864.**Актуальность**

При нарушении секреторной функции слюнных желёз системного происхождения и/или в результате их заболеваний, возникают жалобы на сухость полости рта в виде ксеростомии, которая при синдроме Шёгрена может принимать мучительный характер [1–3]. Функциональный эквивалент ксеростомии — гипофункция желёз, установить которую можно с помощью сиалометрии. В таких случаях ксеростомию принято называть объективной. У некоторых пациентов с жалобами на сухость полости рта обнаружить гипофункцию слюнных желёз не удаётся (субъективная ксеростомия) [1, 4, 5]. На практике чаще всего применяют способ сиалометрии в виде сплёвывания смешанной слюны в сосуд [6, 7]. Способ простой в исполнении, но смешанная слюна не даёт информации о функциональном состоя-

нии отдельных слюнных желёз, что важно для принятия врачебных решений.

Специалисты отечественной школы сиалологии предпочитают изучать секреторную функцию слюнных желёз с помощью стимулированной протоковой сиалометрии по Т.Б. Андреевой [8]. Благодаря унификации данный способ позволяет анализировать полученные данные и сравнивать их с данными других авторов [6, 7]. Однако в случае нарушения реологических свойств слюны данные сиалометрии, полученные с помощью катетера, могут иметь технологическую ошибку [9, 10]. Установить её можно с помощью предложенной нами контролируемой динамической сиалометрии. Благодаря одновременному применению во время сиалометрии катетера и капсулы Лешли [9] степень нарушения реологических свойств слюны становится известной. Устранив технологи-

скую ошибку измерения, мы можем достоверно изучать другие факторы, которые влияют на секреторную функцию слюнных желёз, или последствия, которые могут возникнуть после проведения сиалометрии. В частности, влияние сиалометрии на количественные параметры слюноотделения.

Цель

Целью данного исследования было изучение влияния стимулированной сиалометрии на секреторную функцию околоушных желёз.

Материал и методы исследования

В контексте комплексного обследования пациентов с ксеростомией, включая сиалографию, у 22 пациентов исследовали секреторную функцию околоушных желёз с помощью авторского способа: контролируемой динамической сиалометрии.

Всего выполнили 88 исследований околоушных желёз ($n=44$ катетером; $n=44$ капсулой Лешли). Исследование проводили следующим образом. Утром, натощак или после лёгкого завтрака, в одно и то же время, в интервале с 11:00 до 12:00 пациенту предлагали выпить 8 капель 1% водного раствора пилокарпина гидрохлорида. На 1-м этапе контролируемой динамической сиалометрии в области устья правой околоушной железы с помощью вакуума к слизистой оболочке щеки фиксировали капсулу Лешли (рис. 1), в околоушный проток слева на глубину 20–30 мм устанавливали полиэтиленовый анестезиологический катетер (рис. 2).

Через 20 мин после приёма лекарственного препарата в течение 20 мин осуществляли забор слюны в стеклянные градуированные пробирки. Через неделю после 1-го этапа контролируемой динамической сиалометрии по аналогичной методике проводили 2-й этап исследования, поменяв методы забора местами: из правой околоушной железы — катетером (см. рис. 2), из левой околоушной железы — капсулой (см. рис. 1). После проведения 2-го этапа сиалометрии сравнивали показатели, полученные на разных этапах сиалометрии.

Показатели, полученные с помощью капсулы (см. рис. 1), в которую слюна стекала свободно по трубке с внутренним диаметром 3,0 мм, использовали в качестве контроля. Показатели, которые получили из противоположной железы с помощью катетера с внутренним диаметром 0,6 мм (см. рис. 2), являющегося аналогом капиллярного вискозиметра, рассматривали в качестве реологического показателя. Его определяли посредством вычитания показателя,

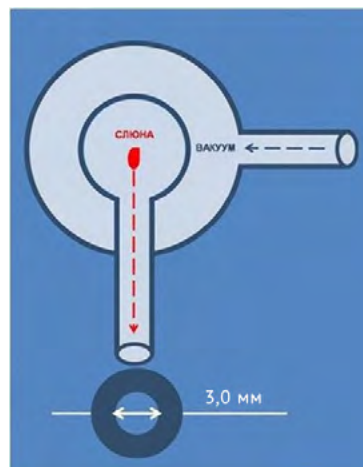


Рис. 1. Схема и основные характеристики капсулы Лешли, используемой для проведения контролируемой динамической сиалометрии

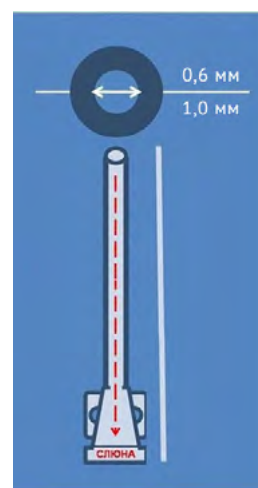


Рис. 2. Схема и основные характеристики полиэтиленового катетера, используемого для проведения контролируемой динамической сиалометрии

теля, полученного с помощью катетера, из показателя, полученного с помощью капсулы.

Оценку результатов проводили авторским способом:

1) реологические свойства слюны находились в пределах нормы в тех случаях, если разница между контрольными показателями, полученными с помощью капсулы, и показателями, полученным с помощью катетера, была не более 0,4 мл;

2) реологические свойства слюны имели нарушения 1-й степени в тех случаях, если разница между показателями, полученными с помощью капсулы, и показателями, полученными с помощью катетера, находилась в пределах от 0,5 до 0,9 мл;

3) реологические свойства слюны имели нарушения 2-й степени в тех случаях, если разница между показателями, полученными с по-

мощью капсулы, и показателями, полученными с помощью катетера, была 1,0 мл и больше.

При формировании данной выборки брали во внимание только жалобы пациентов на сухость в полости рта. Данные о поле, возрасте, заболеваниях слюнных желёз, сопутствующих заболеваниях и других коморбидных факторах не принимали во внимание. Сформированная таким образом выборка позволила оставить в методике анализа только зависимость показателей сиалометрии от методики забора слюны и её реологического состояния.

Участие пациентов в исследовании было согласовано с этическим комитетом (выписка из протокола №02-21 межвузовского комитета по этике от 18.02.21) и оформлялось в каждом случае в виде добровольного информированного согласия.

Сравнительный анализ показателей сиалометрии в динамике исследований провели отдельно в группе, забор слюны в которой осуществляли капсулой Лешли (22 пациента, 44 исследования, 22 исследования на 1-м этапе, 22 исследования на 2-м этапе), отдельно в группе, забор слюны в которой осуществляли катетером (22 пациента, 44 исследования, 22 исследования на 1-м этапе, 22 исследования на 2-м этапе). Изучили количество случаев с положительной динамикой, без динамики и с отрицательной динамикой реологических свойств паротидной слюны, что было важно для понимания механизма и причины влияния стимулированной сиалометрии на показатели секреторной функции околоушных желёз.

Достоверность различий показателей сиалометрии и реологических свойств слюны в динамике оценили с помощью статистического анализа с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Контролируемая динамическая сиалометрия, исключив технологическую ошибку измерения за счёт измерения реологических свойств слюны, позволила в динамике исследования получить достоверную информацию о влиянии данного метода на количественные параметры секреторной функции слюнных желёз. Основанием для настоящего анализа послужили сообщения пациентов об уменьшении сухости полости рта.

В группе, забор слюны в которой осуществляли капсулой Лешли (см. рис. 1), показатели сиалометрии на 2-м этапе исследования увеличились в 13 (69,1%) случаях. В остальных 9 (40,9%) случаях они остались без измене-

ний ($n=2$; 9,1%) или уменьшились ($n=7$; 31,8%). На первый взгляд, усиление секреции встречалось чаще (69,1%) остальных вариантов в виде стабильности или уменьшения (40,9%, $t=1,226$; $p > 0,05$), особенно уменьшения секреции (9,1%, $t=1,888$; $p > 0,05$), но достоверного различия между ними обнаружено не было.

Показатели сиалометрии, получаемые с помощью капсулы (см. рис. 1), менее зависимы от характеристик слюны. Слюна стекает в капсулу, которая находится вне околоушного протока, свободно. По этой причине при проведении контролируемой динамической сиалометрии показатели, полученные с помощью капсулы Лешли, можно использовать в качестве контрольных.

В группе, забор слюны в которой осуществляли катетером (см. рис. 2), показатели сиалометрии на 2-м этапе исследования увеличились в 16 (72,7%) случаях. В остальных 6 (27,3%) случаях они остались без изменений ($n=2$; 9,1%) или уменьшились ($n=4$; 18,2%). При использовании катетера, который находился во время исследования в околоушном протоке, количество случаев с увеличением показателей сиалометрии ($n=16$; 72,7%) в динамике исследования было достоверно больше количества случаев, когда показатели сиалометрии не изменились или уменьшились ($n=6$; 27,3%; $t=3,385$; $p < 0,001$) и, тем более, больше количества случаев с уменьшением секреции ($n=4$; 18,2%; $t=4,342$; $p < 0,001$). Катетер во время сиалометрии находился в околоушном протоке и играл роль капиллярного вискозиметра.

При проведении контролируемой динамической сиалометрии показатели сиалометрии, полученные с помощью катетера, используются в качестве тестируемых. Разница между контрольными показателями, полученными с помощью капсулы Лешли, и показателями, полученными с помощью катетера, характеризует реологическое состояние слюны и объясняет её влияние на показатели сиалометрии.

Определение реологического состояния слюны показало следующую динамику реологических показателей. Нарушенное на 1-м этапе контролируемой динамической сиалометрии реологическое состояние слюны, через неделю в 7 (31,8%) случаях пришло в норму. В 11 (50,0%) случаях реологическое состояние слюны как было, так и осталось без нарушений. В 4 (18,2%) случаях реологическое состояние слюны как было, так и осталось нарушенным ($n=2$; 9,1%) или нарушилось ($n=2$; 9,1%).

Если не брать во внимание нейтральную информацию [сохранение нормы ($n=11$;

50,0%), сохранение нарушенного состояния ($n=2$; 9,1%), количество случаев с восстановлением нормального реологического состояния слюны ($n=7$; 31,8%; $t=1,947$; $p < 0,05$) в динамике исследования было достоверно большим по сравнению с количеством случаев ($n=2$; 9,1%) с нарушением реологического состояния слюны.

Можно сказать, что стимулированная м-холиномиметиком сиалометрия в краткосрочной перспективе (глубина наблюдения 1 нед) способна оказывать положительное влияние на секреторную функцию слюнных желёз. Количество слюны, выделяемой из околоушных протоков, после сиалометрии может увеличиваться. В наших исследованиях это происходило за счёт улучшения реологического состояния слюны, исследовать которое позволяет методика контролируемой динамической сиалометрии посредством сравнения контрольных показателей, полученных с помощью капсулы Лешли, с показателями, полученными с помощью катетера, который играет роль капиллярного вискозиметра. Известно, что градиент скорости и количество неньютоновской жидкости, которой является слюна, зависят от вязкости, что мы в результате и наблюдали.

Понимая механизм, можем предположить и причину положительного влияния стимулированной сиалометрии на секреторную функцию околоушных желёз. Во время этапов контролируемой динамической сиалометрии слюноотделение стимулировали м-холиномиметиком — пилокарпина гидрохлоридом. Данный препарат влияет на парасимпатическую систему, которая через систему языкоглоточного нерва регулирует секреторную функцию околоушных желёз.

Активация парасимпатической системы, как известно, способствует выделению большего количества жидкой слюны с меньшим количеством органических веществ, что определяет реологическое состояние слюны. Однако при этом парасимпатическая стимуляция оказывает и отрицательное влияние на процесс слюноотделения в виде истощения в glanduloцитах количества секреторных гранул. Именно по этой причине мы не склонны советовать применять пилокарпин с лечебной целью. Наши исследования подтверждают данные специалистов, согласно которым в качестве лечебного препарата лучше использовать м-н-холиномиметик непрямого обратимого действия галантамин. Он способен улучшать трофику слюнных желёз и увеличивать количество секреторных гранул за счёт влияния на парасимпатическую и симпатическую иннервацию. Таким образом

можно не только стимулировать, как в обсуждаемых случаях, но и регулировать механизм слюноотделения [4, 5].

Выводы

1. Одновременный забор слюны из околоушных желёз во время контролируемой динамической сиалометрии капсулой Лешли в качестве контроля и катетера в качестве капиллярного вискозиметра позволяет определять реологические свойства паротидной слюны.

2. Улучшение реологических свойств слюны после стимулированной сиалометрии связано с применением м-холиномиметика пилокарпина, что не следует рассматривать в качестве основания для его применения с лечебной целью у пациентов с ксеростомией..

Участие авторов. А.В.Щ. — научное руководство, консультация пациентов после проведённых исследований, анализ фактического материала, окончательное редактирование текста статьи; М.М.К. — проведение контролируемой динамической сиалометрии, подготовка фактического материала и его статистическая обработка; П.Н.М. — проведение различных методов исследования слюнных желёз, необходимых для дифференциальной диагностики и постановки диагноза.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой челюстно-лицевой хирургии и травматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Василию Владимировичу Афанасьеву за создание благоприятных условий, организационную, профессиональную поддержку в проведении научных исследований и лечении обследованных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щипский А.В. Ксеростомия, гипосаливация и нарушение экскреторной (эвакуаторной) функции слюнных желёз (обзор). *Пародонтология*. 2002;(3):45–50. [Shchipskiy AV. Xerostomia, hyposalivation and impaired excretory (evacuation) function of the salivary glands (review). *Parodontologiya*. 2002;(3):45–50. (In Russ.)]
2. Симонова М.В., Раденска-Лоповок С.Г. Поражение слюнных желёз при синдроме и болезни Шёгрена. *Диагноз. Дифференциальный диагноз*. Практические рекомендации для врачей-стоматологов. Под ред. В.А. Насоновой. М.: ПК CTC; 2010. 153 с. [Simonova MV, Radenska-Lopovok SG. *Porazhenie slyunnykh zhelyoz pri syndrome i bolezni Shyogrena. Diagnost. Differentsial'nyy diagnost. Prakticheskie rekomendatsii dlya vrachey-*

stomatologov. (Damage to the salivary glands in Sjogren's syndrome and disease. Diagnosis. Differential diagnosis. Practical recommendations for dentists.) Nasonova VA, editor. Moscow: PC STS; 2010. 153 p. (In Russ.)]

3. Gomes PD, Juodzbalys G, Fernandes MH, Guobis Z. Diagnostic Approaches to Sjögren's Syndrome: a Literature Review and Own Clinical Experience. *J Oral Maxillofac Res.* 2012;3(1):e3. DOI: 10.5037/jomr.2012.3103.

4. Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В., Морозов А.Н. *Заболевания и повреждения слюнных желез. М.: Медицина; 1987. 238 с.* [Romacheva IF, Yudin LA, Afanasyev VV, Morozov AN. *Zabolevaniya i povrezhdeniya slyunnykh zhelyoz.* (Diseases and injuries of the salivary glands.) Moscow: Meditsina; 1987. 238 p. (In Russ.)]

5. Афанасьев В.В., Мирзакулова У.Р. *Слюнные железы. Болезни и травмы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 315 с.* [Afanasyev VV, Mirzakulova UR. *Slyunnye zhelezy. Bolezni i travmy. Rukovodstvo dlya vrachey.* (Salivary glands. Diseases and injuries. A guide for doctors.) Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 315 p. (In Russ.)]

6. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. *Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: БИНОМ; 2014. 312 с.* [Vavilova TP, Yanushevich OO, Ostrovskaya IG. *Slyuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy.* (Saliva. Analytical opportunities and prospects.) Moscow: BINOM; 2014. 312 p. (In Russ.)]

spektiv. (Saliva. Analytical opportunities and prospects.) Moscow: BINOM; 2014. 312 p. (In Russ.)]

7. Комарова К.В., Раткина Н.Н. Распространённость ксеростомии среди пациентов амбулаторного стоматологического приёма. *Фундаментальные исследования.* 2014;(2):82–84. [Komarova KV, Ratkina NN. Prevalence of xerostomia among the patients stomatological ambulatory. *Fundamentalnyye issledovaniya.* 2014;(2):82–84. (In Russ.)] EDN: RZQTOD.

8. Андреева Т.Б. Опыт изучения функции больших слюнных желез человека. *Стоматология.* 1965;(2):39–43. [Andreeva TB. Experience in studying the function of the human salivary glands. *Stomatologiya.* 1965;(2):39–43. (In Russ.)]

9. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV. Sialometry and sialochemistry: Diagnostic tools in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(12):1110–1116. DOI: 10.1136/ard.60.12.1110.

10. Kalk WW, Vissink A, Stegenga B, Bootsma H, Nieuw Amerongen AV, Kallenberg CGM. Sialometry and sialochemistry: A non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(2):137–144. DOI: 10.1136/ard.61.2.137.

Сведения об авторах

Щипский Александр Васильевич, докт. мед. наук, проф., каф. челюстно-лицевой хирургии и травматологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия; sialocenter@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2851-0171>

Калиматова Марина Магомедовна, аспирант, каф. челюстно-лицевой хирургии и травматологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия; dockalimatova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0935-8936>

Мухин Павел Николаевич, канд. мед. наук, ассистент, каф. челюстно-лицевой хирургии и травматологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Россия; panistom@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-5529>

Author details

Alexander V. Shchipskiy, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Maxillofacial Surgery and Traumatology, Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia; sialocenter@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2851-0171>

Marina M. Kalimatova, PhD Stud., Depart. of Maxillofacial Surgery and Traumatology, Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia; dockalimatova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0935-8936>

Pavel N. Mukhin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Depart. of Maxillofacial Surgery and Traumatology, Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia; panistom@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-5529>

Влияние гемоперитонеума при травме селезёнки на образование перитонеальных спаек в условиях неповреждённой брюшины

И.А. Пикало^{1*}, В.В. Подкаменев¹, Е.А. Титов²

¹Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия;

²Восточно-Сибирский институт медико-экологических
исследований, г. Ангарск, Россия

Реферат

Актуальность. Предполагают, что излившаяся кровь при травме селезёнки может стать причиной спаечного процесса, чем аргументируют необходимость выполнения санации брюшной полости.

Цель. Определить влияние гемоперитонеума на образование спаек в условиях неповреждённой брюшины.

Материал и методы исследования. В клиническую часть исследования были включены 82 пациента с закрытой травмой селезёнки, наблюдавшихся в период с 2002 по 2019 г. Средний возраст составил 11,1±3,5 года. Мальчиков было 62, девочек — 20. Объём гемоперитонеума определяли при ультразвуковом сканировании. У 74 (90%) детей проведено неоперативное лечение. Хирургическое лечение выполнено у 6 детей при продолженном кровотечении и 2 пациентов с отсроченным кровотечением. Экспериментально у животных выполняли забор крови из периферической вены с последующим её введением в брюшинную полость. Посмертно у кроликов забирали 12 участков париетальной брюшины для гистологического исследования. Статистическая обработка полученных данных проведена методом описательной статистики. Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна–Уитни, а качественных данных — с помощью точного F-критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Объём гемоперитонеума у детей с неоперативным лечением травмы селезёнки не превышал 15% объёма циркулирующей крови. В 97,3% случаев резорбция крови из полости брюшины происходила в течение 14 дней. При неоперативном лечении хронические боли в животе зарегистрированы в 1,35% случаев, при оперативном — в 62,5% ($p=0,000011$). Ни у одного пациента после неоперативного лечения травмы селезёнки не было спаечной кишечной непроходимости, тогда как после лапаротомии она возникла в 25% случаев ($p=0,0084$). Экспериментально на животных установлено, что гемоперитонеум без повреждения мезотелия брюшины сопровождается развитием асептического воспаления. На 3-и сутки в брюшине накапливаются нейтрофильные лейкоциты. В асептических условиях не происходит повреждения мезотелия. К 10-м суткам воспаление купируется. На 20-е и 30-е сутки дополнительные фибриновые наложения отсутствуют.

Вывод. Наличие крови в полости брюшины без повреждения мезотелия не является фактором риска для формирования спаек.

Ключевые слова: дети, травма селезёнки, гемоперитонеум, спайки.

Для цитирования: Пикало И.А., Подкаменев В.В., Титов Е.А. Влияние гемоперитонеума при травме селезёнки на образование перитонеальных спаек в условиях неповреждённой брюшины. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):870–878. DOI: 10.17816/KMJ2022-870.

*Для переписки: pikalodoc@mail.ru

Поступила 15.12.2021; принята в печать 15.03.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: pikalodoc@mail.ru

Submitted 15.12.2021; accepted 15.03.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-870

Influence of hemoperitoneum in spleen injury on the formation of peritoneal adhesions in intact peritoneumI.A. Pikalo^{1*}, V.V. Podkamenev¹, E.A. Titov²¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;²East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia**Abstract**

Background. It is assumed that the outflow of blood during a spleen injury can cause an adhesive process, which justifies the need for sanitation of the abdominal cavity.

Aim. Determine the effect of hemoperitoneum on the formation of adhesions in an intact peritoneum.

Material and methods. The clinical part of the study included 82 patients with closed splenic injury observed from 2002 to 2019. The mean age was 11.1 ± 3.5 years. There were 62 boys and 20 girls. The volume of hemoperitoneum was determined by ultrasound scanning. 74 (90%) children underwent non-surgical treatment. Surgical treatment was performed in 6 children with continued bleeding and in 2 patients with delayed bleeding. Experimentally, blood from a peripheral vein of animals was taken and injected into the peritoneal cavity. Posthumously, 12 sections of the parietal peritoneum from rabbits for histological examination were taken. Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of descriptive statistics. Statistical significance of mean differences was assessed using the Mann–Whitney test, and qualitative data — using Fisher's exact F-test. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$.

Results. The volume of hemoperitoneum in children with non-surgical treatment of spleen injury did not exceed 15% of the circulating blood volume. In 97.3% of cases, blood resorption from the peritoneal cavity occurred within 14 days. With non-surgical treatment, chronic abdominal pain was registered in 1.35% of cases, with surgical treatment — in 62.5% ($p=0.000011$). None of the patients after non-surgical treatment of splenic injury had adhesive intestinal obstruction, while after laparotomy it occurred in 25% of cases ($p=0.0084$). It has been experimentally established on animals that hemoperitoneum without damage to the peritoneal mesothelium was accompanied by the development of aseptic inflammation. On the 3rd day, neutrophilic leukocytes accumulated in the peritoneum. Under aseptic conditions, no damage to the mesothelium occurred. By the 10th day, the inflammation stopped. On the 20th and 30th days, there were no additional fibrin deposits.

Conclusion. The presence of blood in the peritoneal cavity without damage to the mesothelium is not a risk factor for the formation of adhesions.

Keywords: children, spleen injury, hemoperitoneum, adhesions.

For citation: Pikalo IA, Podkamenev VV, Titov EA. Influence of hemoperitoneum in spleen injury on the formation of peritoneal adhesions in intact peritoneum. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):870–878. DOI: 10.17816/KMJ2022-870.

Актуальность

Среди детских хирургов существует единая точка зрения о возможности и безопасности консервативного лечения повреждений селезёнки у детей [1, 2]. Противоположного мнения касаются опасности развития внутрибрюшинных осложнений, обусловленных гемоперитонеумом. Предполагают, что излившаяся кровь может стать причиной спаечного процесса, чем аргументируют необходимость выполнения лапароскопии или лапаротомии и санации брюшной полости [3–5].

Также существует мнение о том, что остаточный гемоперитонеум, проходя все патофизиологические этапы организации и утилизации патологической жидкости, становится матрицей для формирования спаек кишечника и внутрибрюшных абсцессов [5]. Однако данная точка зрения не подтверждается результатами катamnестических наблюдений за детьми

с травмой селезёнки и неоперативным лечением [6]. Установлено, что при больших объёмах крови в брюшной полости происходит повышение пролиферации фибробластов с последующим формированием спаечного процесса [7].

Экспериментально доказано, что при механическом повреждении брюшины спайки образуются в 25% случаев, а в условиях гемоперитонеума — в 72,2% [8]. Патогенез спаек связан с фиброзным ответом на повреждение ткани, с участием мезотелиальных клеток, фибробластов и иммунных клеток [9]. Условие для формирования перитонеальных спаек — повреждение поверхностного мезотелия, который инициирует каскад свёртывания крови и отложения фибрина. В конечном итоге эти изменения вызывают внешний рост мезотелия и его производных фибробластов в брюшную полость, в результате чего возникает адгезия [10].

Цель

Цель исследования — определить влияние гемоперитонеума на образование спаек в условиях неповреждённой брюшины.

Материал и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов: проспективное клиническое наблюдение и экспериментальная часть на животных.

Клиническая часть работы выполнена на базе городской Ивано-Матрёнинской детской клинической больницы г. Иркутска. Выполнено проспективное когортное исследование за период с марта 2002 г. по декабрь 2019 г. у 82 пациентов с чрескапсульной закрытой травмой селезёнки. У 74 (90%) детей проведено неоперативное лечение, которое включало строгий постельный режим, антибактериальную терапию, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами.

Объём гемоперитонеума определяли при ультразвуковом сканировании. Оценивали свободную жидкость в малом тазу. Измеряли в поперечном сечении ширину (ш) и толщину (т), а в сагиттальном срезе длину (д) излившейся крови. Рассчитывали объём по формуле $d \times ш \times т \times 0,5$.

Тяжесть травмы оценивали по педиатрической шкале травмы (PTS — от англ. Pediatric Trauma Score), которая представляет собой комбинацию 6 анатомических и физиологических показателей (масса тела, состояние органов дыхания, систолическое артериальное давление, наличие открытой раны, травма скелета, состояние центральной нервной системы). Каждый показатель выражен в баллах (–1; +1; +2), сумма баллов ниже 8 коррелирует с риском неблагоприятного исхода. Основным критерием для неоперативного лечения была стабильная гемодинамика.

Хирургическое лечение выполнено у 6 детей при продолженном внутрибрюшинном кровотечении в течение 6 ч с момента поступления и у 2 пациентов с отсроченным кровотечением на 3-и и 6-е сутки.

Катамнестические наблюдения за детьми проводили на протяжении до 10 лет. Протокол обследования включал следующее:

- 1) сбор жалоб на наличие боли в животе;
- 2) пальпацию живота для определения болезненности;
- 3) проведение ультразвукового исследования брюшной полости на наличие свободной жидкости, характера перистальтики кишечника.

Экспериментальная часть работы проведена на базе лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины с виварием Вос-

точно-Сибирского института медико-экологических исследований (г. Ангарск). Исследование выполнено на 18 кроликах-самцах породы шиншилла массой тела 2500–3000 г.

В зависимости от сроков забора материала животные были разделены на пять групп, в контрольную группу вошли три кролика (табл. 1).

У животных выполняли забор крови из периферической вены в расчёте 0,5% массы тела, что соответствовало объёму 12–15 мл и не превышало 10% объёма циркулирующей крови. В последующем аутокровь вводили в брюшинную полость с помощью инъекции. Манипуляции проводили под тотальной внутривенной анестезией пропофолом (1 мл действующего вещества разводили на 5 мл изотонического раствора натрия хлорида, одновременно вводили 2 мл), при болезненных процедурах применяли кетамин (1 мл действующего вещества разводили на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, одновременно вводили 1 мл). В контрольной группе животных в брюшинную полость вводили изотонический раствор натрия хлорида в объёме 10 мл. Все манипуляции проводили в асептических условиях.

После манипуляций в течение 3 дней кролики получали цефтриаксон 100 мг для предотвращения нагноительных процессов и кетонал 0,5 мл для удлинения анальгетического эффекта. Кроликов содержали в условиях вивария на свободном пищевом режиме.

Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 10-е, 20-е, 30-е сутки. Эвтаназию осуществляли путём одномоментного введения пропофола в объёме 5 мл. Посмертно у кроликов забирали 12 участков париетальной брюшины для дальнейшего гистологического исследования.

Биологический материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (с использованием фосфатно-солевого буфера, pH=7,4) с последующей проводкой и заливкой в парафин. Изготавливали срезы брюшины толщиной 5 мкм на санном микротоме MC-2. Приготовленные срезы наклеивали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином-эозином и гематоксилином Вейгерта (по Ван-Гизону). Анализ морфологического материала осуществляли на микроскопе Olympus BX 51 (Япония) при увеличении $\times 40$, $\times 100$ и $\times 400$.

Опыты на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы и утверждены в приказах МЗ СССР №742 и №48. Также основывались на положениях Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или

Таблица 1. Сроки забора материала у экспериментальных животных

Группы	Сроки забора материала (сутки)					Общее количество
	1-е	3-и	10-е	20-е	30-е	
Первая группа	3 (1)					4
Вторая группа		3				3
Третья группа			3 (1)			4
Четвертая группа				3		3
Пятая группа					3 (1)	4
Итого						18

Примечание: в скобках указаны кролики контрольной группы.

иных научных целей» (Страсбург, 1986). Эксперимент одобрен этическим комитетом Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований г. Ангарска (заключение №23 от 22 ноября 2018 г.).

Статистическая обработка полученных данных проведена методом описательной статистики с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Количественные данные, имеющие нормальное распределение, были представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Данные при непараметрическом распределении представлены в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна–Уитни. Качественные данные представлены в абсолютных значениях, процентных долях и их стандартных ошибках. Статистическую значимость различий качественных данных оценивали с помощью точного F-критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая часть работы. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с неоперативным и хирургическим лечением представлена в табл. 2.

Достоверной разницы среди сравниваемых групп по полу, возрасту и механизму травмы не выявлено. Среди детей с травмой селезенки преобладали мальчики. Основными причинами повреждения органа были падения и дорожно-транспортные происшествия. У всех 82 пациентов при поступлении оценка по PTS превышала 8 баллов, что свидетельствовало о благоприятном прогнозе для выздоровления.

Основным критерием для выбора неоперативного лечения детей с внутрибрюшинным кровотечением была стабильная гемодинамика. При неоперативном лечении по данным ультразвукового исследования объем гемоперитоне-

ума не превышал 15% объема циркулирующей крови, в 97,3% случаев резорбция крови из полости брюшины происходила в течение 14 дней. По одному случаю наблюдали исчезновение гемоперитонеума на 21-й и 30-й день.

В первые 6 мес после выписки обследования прошли 100% детей ($n=82$) (табл. 3). В группе неоперативного лечения в период с 6 мес до 3 лет обследование прошли 43,2% ($n=32$), после 3 лет — 10,8% ($n=8$) пациентов.

При неоперативном лечении травмы селезенки с гемоперитонеумом в 98,65% случаев у детей не отмечено хронической боли в животе, только у 1 ребёнка были жалобы на приступообразные боли в области левой мезогастральной области, которые возникли через 2 мес после травмы и самостоятельно купировались в течение 4 мес. Как видно из табл. 3, боли в животе при гемоперитонеуме и лапаротомии встречаются в 62,5% случаев, а повторная операция по поводу спаечной кишечной непроходимости потребовалась 25% пациентов. Так, при неоперативном лечении на протяжении 10 лет ни у одного обследованного пациента не было симптомов спаечной кишечной непроходимости.

Экспериментальная часть работы. При осмотре брюшной полости в разные сроки спаек обнаружено не было. У животных на 1-е и 3-и сутки в полости брюшины обнаружена серозно-геморрагическая жидкость в объеме от 5 до 10 мл (рис. 1), а также участки гиперемии брюшины (рис. 2). У кроликов из контрольной группы такие изменения не определялись.

При микроскопическом анализе препаратов в 1-е сутки наблюдали адгезию форменных элементов крови (эритроцитов) к брюшине, в которой отсутствовали признаки воспаления, кровоизлияния и отека ткани (см. рис. 1). Мезотелиальный слой в норме (см. рис. 1, б). Определяется пограничная базальная мембрана, состоящая из поверхностного волокнистого коллагенового слоя, поверхностной диф-

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с неоперативным и хирургическим лечением травмы селезенки

Показатели	Неоперативное лечение (n=74)	Хирургическое лечение (n=8)	p
Мальчики / девочки	56 / 18	6 / 2	0,99
Возраст, годы (M±SD)	11,0±3,3	11,2±3,7	0,888
Механизм травмы, абс. (%):			
– автодорожная	21 (28,4)	2 (25)	0,99
– падение с высоты	41 (55,4)	4 (50)	0,99
– удар (избиение)	12 (16,2)	2 (25)	0,62
Объем гемоперитонеума при поступлении по данным ультразвукового исследования, мл (M±SD)	282,3±169,3	375±112,9	0,195
Педиатрическая шкала травмы PTS (M±SD)	10,1±1,4	8,2±2,1	0,0001
Изолированная травма, абс. (%)	55 (75,3)	3 (37,5)	0,043
Сочетанная травма, абс. (%)	19 (24,7)	5 (62,5)	0,043
Время от момента травмы до госпитализации, мин, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	405 (263; 548)	95 (37; 151)	0,160
Общее число койко-дней, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	12,9 (11,3; 14,2)	13,1 (8; 18,2)	0,9
Число койко-дней в ИТАР, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	1,88 (1,1; 2,4)	4,3 (2,3; 6,4)	0,001
Число гемотрансфузий; абс. (%)	3 (4,0)	5 (62,5)	0,0001
САД при поступлении; M±SD	108±9	115 ± 28	0,134
ЧСС при поступлении; M±SD	96±9	99 ± 11	0,465

Примечание: ИТАР — отделение интенсивной терапии, анестезиологии, реанимации; PTS (от англ. Pediatric Trauma Score) — педиатрическая шкала травмы; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Результаты катamnестического наблюдения в первые 6 мес после лечения

Результаты наблюдения	Неоперативное лечение (n=74)	Хирургическое лечение (n = 8)	p
Количество детей, n (%)	74 (100)	8 (100)	—
Боль в животе, n (%)	1 (1,35)	5 (62,5)	0,000011
Спаечная кишечная непроходимость, n (%)	0	2 (25)	0,0084

фузной эластической сети, которая переходит в глубокую продольную эластическую сеть (см. рис. 1, а, б).

При микроскопическом исследовании на 3-и сутки эритроциты в поверхностных слоях брюшины не обнаружены. Преобладают участки глубокого решетчатого коллагеново-эластического слоя париетальной брюшины, где заметны скопления лейкоцитов, которые мигрируют из сосудов. При этом кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла брюшины в норме, стенки сосудов без видимых изменений. В брюшине обнаруживаются единичные крупные круглые клетки с большим количеством коротких отростков, которые имеют вид гребней и складок, выступающих над поверхностью. Данные клетки расценены как перитонеальные макрофаги, которые дифференцировались из активированных моноцитов крови (см. рис. 2).

На 10-е сутки на поверхности брюшины изменений нет, в самой брюшине единичные лей-

коциты, которые расценены как вариант нормы (рис. 3).

На 20-е и 30-е сутки брюшина не отличается от нормы. Мезотелиальный слой тонкий, без дефектов, дополнительные фибриновые наложения в виде соединительной ткани отсутствуют (рис. 4).

Установлено, что гемоперитонеум без повреждения мезотелия брюшины сопровождается развитием асептического воспаления. На 3-и сутки в брюшине накапливаются, пролиферируются и активируются нейтрофильные лейкоциты и мононуклеары. В асептических условиях не происходит активации перитонеальных макрофагов, что свидетельствует об отсутствии апоптоза нейтрофилов и сохранения мезотелиальных клеток. К 10-м суткам воспаление купируется, и нормальная тканевая структура брюшины восстанавливается. Таким образом, отсутствуют факторы формирования спаек.

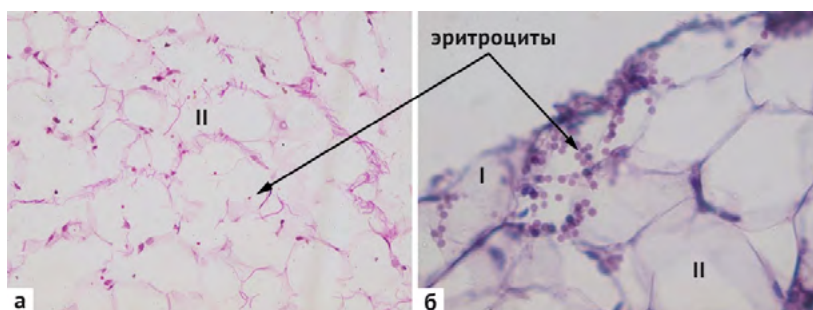


Рис. 1. Адгезия эритроцитов к брюшине. Окраска гематоксилином и эозином: а — увеличение $\times 100$; б — увеличение $\times 400$; I — мезотелий; II — пограничная базальная мембрана

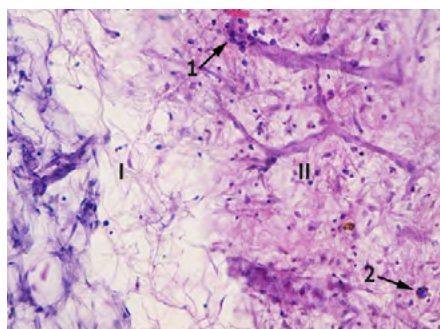


Рис. 2. Микроскопия на 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$: 1 — рекрутирование лейкоцитов; 2 — активация перитонеальных макрофагов; I — пограничная базальная мембрана; II — собственная пластинка брюшины

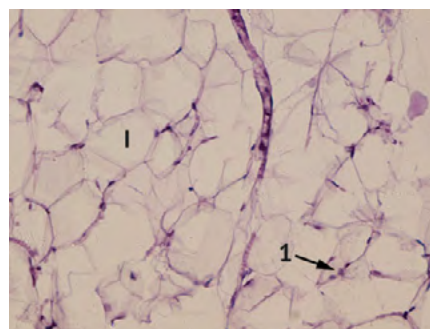


Рис. 3. Париетальная брюшина на 10-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$: 1 — лейкоциты; I — пограничная базальная мембрана

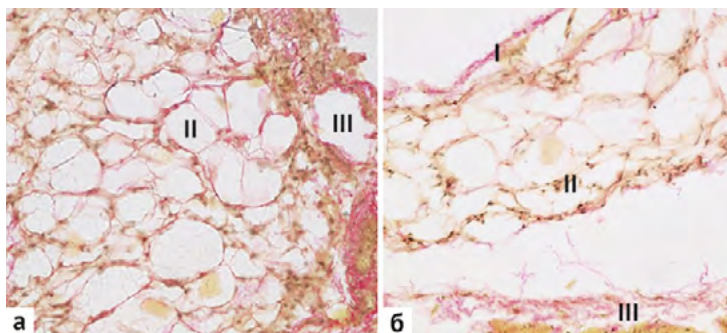


Рис. 4. Препараты париетальной брюшины на 20-е (а) и 30-е (б) сутки. Окрашивание гематоксилином Вейгерта (по Ван-Гизону), увеличение $\times 100$: I — мезотелий; II — пограничная базальная мембрана; III — собственная пластинка брюшины

Обсуждение

Перитонеальные спайки после операций на органах брюшной полости возникают у всех пациентов [11–13]. В 60–70% случаев послеоперационные спайки становятся причиной спаечной болезни [12–14]. При метаанализе частота возникновения непроходимости тонкой кишки после всех видов абдоминальных операций составляет 2,4% [11]. У детей повторные операции по поводу спаечной кишечной непроходимости проводят в 4,2–12,6% случаев [11, 15].

Патогенез образования спаек в настоящее время изучен глубоко на клеточном и молекулярном уровнях [16, 17]. Основной пусковой механизм формирования фибринового матрикса — повреждение мезотелия брюшины. Мезотелиальные клетки после травмы служат иммуномодуляторами и рекрутируют воспалительные клетки крови через активацию цитокинов и хемокинов. Нейтрофилы после повреждения брюшины достигают своего пика уже через 4 ч, выходя из кровеносного русла в глубокий решетчатый коллагеново-эластиче-

ский слой, при этом вызывая дальнейшее повреждение за счёт апоптоза и высвобождения гранул с образованием свободных радикалов, непосредственно способствующих формированию адгезии [9, 16, 17].

Перитонеальные макрофаги представляют собой важный компонент тканевого гомеостаза и воспалительных процессов. Они поддерживают гомеостаз тканей, обеспечивают защиту, участвуют в иммунной регуляции и заживлении ран [18]. Роль перитонеальных макрофагов в формировании адгезии противоположная, они фагоцитируют апоптотические нейтрофилы. Однако в то же время увеличение количества тканевых макрофагов в брюшине служит маркёром образования перитонеальной адгезии [10]. Активация макрофагов происходит в ответ на повреждение брюшины. Повышается их фагоцитарная и секреторная активность. Они также привлекают новые мезотелиальные фибробластные клетки и составную часть популяции лейкоцитов на 3–5-й день. Если указанные скопления клеток персистируют в период заживления брюшины, то фибробласты трансформируются в фибринозную массу с включением коллагена и фибронектина [19].

При механическом повреждении брюшины на фоне гемоперитонеума морфологические изменения в брюшине протекают медленнее с исходом в склероз. Склеротические изменения носят более распространённый характер с переходом на соседние участки брюшины. У пациентов, перенёсших операцию по поводу механической травмы живота с гемоперитонеумом, повторная операция по поводу спаечной кишечной непроходимости потребовалась в 28% случаев [8].

Описанные механизмы образования спаек возможны только при условии повреждения мезотелиального слоя брюшины, что исключено при неоперативном лечении травмы селезёнки у детей.

В нашем эксперименте мы наблюдали выход лейкоцитов из сосудистого русла в просвет брюшины только на 3-и сутки. Это, вероятно, период распада форменных элементов излившейся крови и их поглощение. При этом тканевые макрофаги как маркёры апоптоза нейтрофилов встречаются в единичных случаях. Отсутствуют формирование фибробластов и дальнейшая перитонеальная адгезия.

По данным анализа литературы, неоперативное лечение травм селезёнки возможно в 86–100% случаев без санации брюшной полости. Многочисленные многолетние наблюдения за этой когортой пациентов подтверждают факт

отсутствия образования спаек после консервативного лечения при травме селезёнки и гемоперитонеуме [20–23].

Так, катамнестическое наблюдение в течение 5 ± 3 лет за 266 детьми с неоперативным лечением травмы селезёнки показало только 1 отсроченное осложнение в виде псевдокисты. Не было случаев спаечной кишечной непроходимости или других внутрибрюшинных осложнений [6].

Из 138 пациентов с неоперативным лечением травмы селезёнки в ранние и отдалённые сроки не зафиксированы случаи спаечной кишечной непроходимости, тогда как после хирургического лечения она возникла у 1 (14,3%) из 7 детей [21].

Аналогичная частота спаечной кишечной непроходимости после спленэктомии встречается у взрослых пациентов с травмой селезёнки. Из 57 пострадавших спаечная кишечная непроходимость после спленэктомии возникла у 8 (14%), в то время как из 30 пациентов после неоперативного лечения у 26 (86,6%) не отмечено внутрибрюшинных осложнений [24].

По данным последнего систематического обзора, посвящённого неоперативному лечению травмы селезёнки у детей, когорта составила 18 105 пациентов. Отсроченное кровотечение встречалось в 0,2–0,3% случаев, формирование псевдоаневризмы селезёнки зарегистрировано в 5,4–7%. Не сообщают о пациентах со спаечной кишечной непроходимостью [23].

Выводы

1. По результатам проведённого экспериментального исследования на животных установлено, что наличие крови в полости брюшины без повреждения мезотелиального слоя не является фактором риска для формирования спаек.

2. Многолетний катамнез 74 пациентов с неоперативным лечением чрескапсульных повреждений селезёнки с гемоперитонеумом свидетельствует об отсутствии у них спаечного процесса в брюшной полости, что служит сильным аргументом за безопасность консервативной терапии.

Участие авторов. И.А.П. — концепция и дизайн исследования, проведение эксперимента над животными, проспективное наблюдение за пациентами, обзор литературы, написание текста; В.В.П. — анализ полученных данных, проспективное наблюдение за пациентами, редактирование текста; Е.А.Т. — проведение эксперимента над животными, подготовка и анализ морфологического материала.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова И.Ю., Стриженов Д.С., Егорская Л.Е., Ладыгина Т.М., Егорская А.Т. Неотложная ультразвуковая диагностика и принципы стартовой терапии при травме живота у детей. *Медицинский альманах*. 2019;(5–6):69–74. [Karpova IYu, Strizhenok DS, Yegorskaya LE, Ladygina TM, Egorskaya AT. Emergency ultrasound diagnosis and principles of starting therapy for abdominal trauma in children. *Medical almanac*. 2019;(5–6):69–74. (In Russ.)] DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-69-74.
2. Подкаменев В.В., Пикало И.А. Критерии выбора способа лечения детей с повреждением селезенки. *Детская хирургия*. 2014;18(5):23–27. [Podkamenev VV, Pikalo IA. Criteria for the choice of the treatment for the children with splenic lesions. *Detskaya khirurgiya*. 2014;18(5):23–27. (In Russ.)] EDN: SNTWMF.
3. Улугмуратов А.А., Мавлянов Ф.Ш., Мирзаев З.Х., Нормуродов Д.К., Исламов А.Р. Эффективность видеолaparоскопии в диагностике и лечении закрытых травм паренхиматозных органов брюшной полости у детей. *Детская хирургия*. 2019;23(1S4):62. [Ulugmuratov AA, Mavlyanov FSh, Mirzaev ZKh, Normurodov DK, Islamov AR. The effectiveness of video laparoscopy in the diagnosis and treatment of closed injuries of the parenchymal organs of the abdominal cavity in children. *Detskaya khirurgiya*. 2019;23(1S4):62. (In Russ.)]
4. Акилов Х.А., Примов Ф.Ш., Урманов Н.Т., Асатов Ш.Я. Возможности и перспективы эндохирургии закрытых повреждений живота при тяжелой сочетанной травме у детей. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2016;(3):145–146. [Akilov KhA, Primov FSh, Urmanov NT, Asadov ShYa. Possibilities and prospects of endosurgery for closed abdominal injuries in severe concomitant trauma in children. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2016;(3):145–146. (In Russ.)] EDN: WTIHXP.
5. Цап Н.А., Комарова С.Ю., Огарков И.П., Чукреев В.И., Потапенко Ю.В. Травматические повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства у детей: оптимизация диагностики и лечения. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2010;(1):104–107. [Tsap NA, Komarova SJ, Ogarkov IP, Chukreev VI, Potapenko JV. Trauma of abdominal and retroperitoneal organs in children: optimisation of diagnostics and treatment. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive care*. 2010;(1):104–107. (In Russ.)]
6. Kristoffersen KW, Mooney DP. Long-term outcome of nonoperative pediatric splenic injury management. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1038–1042. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.01.039.
7. Кузьякова Л.М., Скальский С.В., Степанова Э.Ф., Огай М.А., Глижова Т.Н., Соколова Т.Ф., Локарев А.В., Ковтун Е.В. Влияние блокаторов медленных кальциевых каналов на процессы пролиферации и коллагеногенеза фибробластов при образовании спаек в брюшной полости. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1–2):208–211. [Kuzyakova LM, Skalsky SV, Stepanova EF, Ogay MA, Glizhova TN, Sokolova TF, Lokarev AV, Kovtun EV. Influence of blockers of slow calcium channels on the processes of proliferation and collagenogenesis of fibroblasts in the formation of adhesions in the abdominal cavity. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1–2):208–211. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2019.14016.
8. Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Келасов И.Г., Гобеджишвили В.В. Профилактика развития внутрибрюшных спаек у больных с механической травмой живота, осложнённой гемоперитонеумом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013;6(2):148–154. [Lavreshin PM, Gobedgishvili VK, Kelasov IG, Gobedgishvili VV. Prophylaxis of intraabdominal adhesion in patients with mechanical abdominal trauma and hemoperitoneum. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2013;6(2):148–154. (In Russ.)] EDN: RJDPPP.
9. Tsai JM, Shoham M, Fernhoff NB, George BM, Marjon KD, McCracken MN, Kao KS, Sinha R, Volkmer AK, Miyanishi M, Seita J, Rinkevich Y, Weissman IL. Neutrophil and monocyte kinetics play critical roles in mouse peritoneal adhesion formation. *Blood Adv*. 2019;3(18):2713–2721. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024026.
10. Tsai JM, Sinha R, Seita J, Fernhoff N, Christ S, Koopmans T. Surgical adhesions in mice are derived from mesothelial cells and can be targeted by antibodies against mesothelial markers. *Sci Transl Med*. 2018;10(469):eaan6735. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan6735.
11. Ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, Bakkum EA, Rovers MM, van Goor H. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5588. DOI: 10.1136/bmj.f5588.
12. Rami Reddy SR, Cappell MS. A systematic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment of small bowel obstruction. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(6):28. DOI: 10.1007/s11894-017-0566-9.
13. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffl WL, Ansaloni L, Velmahos GC, Sartelli M, Fraga GP, Kelly MD, Moore FA, Peitzman AB, Leppaniemi A, Moore EE, Jeekel J, Kluger Y, Sugrue M, Balogh ZJ, Bendinelli C, Civil I, Coimbra R, Moya MD, Ferrada P, Inaba K, Ivatury R, Latifi R, Kashuk JL, Kirkpatrick AW, Maier R, Rizoli S, Sakakushev B, Scalea T, Søreide K, Weber D, Wani I, Abu-Zidan FM, DeAngelis N, Piscioneri F, Galante JM, Catena F, van Goor H. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2018;13:24. DOI: 10.1186/s13017-018-0185-2.
14. Moris D, Chakedis J, Rahnamai-Azar AA, Wilson A, Hennessy MM, Athanasiou A, Beal EW, Argyrou C, Felekouras E, Pawlik TM. Postoperative abdominal adhesions: Clinical significance and advances in prevention and management. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1713–1722. DOI: 10.1007/s11605-017-3488-9.
15. Fredriksson F, Christofferson RH, Lilja HE. Adhesive small bowel obstruction after laparotomy during infancy. *Br J Surg*. 2016;103(3):284–289. DOI: 10.1002/bjs.10072.
16. Liu T, Liu F, Peng L-W, Chang L, Jiang Y-M. The peritoneal macrophages in inflammatory diseases and abdominal cancers. *Oncol Res*. 2018;26(5):817–826. DOI: 10.3727/096504017X15130753659625.
17. Skuljec J, Jirmo AC, Habener A, Talbot SR, Pul R, Grychtol R, Aydin M, Kleinschnitz C, Happle C, Hansen G. Absence of regulatory T cells causes phenotypic and functional switch in murine peritoneal macrophages. *Front Immunol*. 2018;9:2458. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02458.
18. Cossado AA. F4/80 as a major macrophage marker: the case of the peritoneum and spleen. In: Kloc M, edi-

tor. *Macrophages*. Springer International Publishing; 2017. p. 161–179. DOI: 10.1007/978-3-319-54090-0_7.

19. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23:336–343. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.004.

20. Шапкина А.Н., Козлова М.В., Шмырева Е.С., Шуматов В.Б. Как избежать спленэктомии у ребёнка с травмой селезёнки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(1):72–74. [Shapkina AN, Kozlova MV, Shmyreva ES, Shumatov VB. How to avoid splenectomy in a child with splenic trauma. *Pacific Medical Journal*. 2018;(1):72–74. (In Russ.)] DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.72–74.

21. Sjövall A, Hirsch K. Blunt abdominal trauma in children: risks of nonoperative. *J Pediatr Surg*. 1997;8(32):1169–1174. DOI: 10.1016/s0022-3468(97)90676-x.

22. Coccolini F, Montori G, Catena F, Kluger Y, Biffl W, Moore EE, Reva V, Bing C, Bala M, Fugazzola P, Bahouth H, Marzi I, Velmahos G, Ivatury R, Soreide K, Horer T, Ten Broek R, Pereira BM, Fraga GP, Inaba K, Kashuk J, Parry N, Masiakos PT, Mylonas KS, Kirkpatrick A, Abu-Zidan F, Gomes CA, Benatti SV, Naidoo N, Salvetti F, Maccatrozzo S, Agnoletti V, Gamberini E, Solaini L, Costanzo A, Celotti A, Tomasoni M, Khokha V,

Arvieux C, Napolitano L, Handolin L, Pisano M, Magnone S, Spain DA, de Moya M, Davis KA, De Angelis N, Leppaniemi A, Ferrada P, Latifi R, Navarro DC, Otomo Y, Coimbra R, Maier RV, Moore F, Rizoli S, Sakakushev B, Galante JM, Chiara O, Cimbanassi S, Mefire AC, Weber D, Ceresoli M, Peitzman AB, Wehlie L, Sartelli M, Di Saverio S, Ansaloni L. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J Emerg Surg*. 2017;12:40. DOI: 10.1186/s13017-017-0151-4.

23. Gates RL, Price M, Cameron DB, Somme S, Ricca R, Oyetunji TA. Non-operative management of solid organ injuries in children: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence Based Practice Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2019;54:1519–1526. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.012.

24. Шапкин Ю.Г., Масляков В.В. Типичные осложнения в отдалённом послеоперационном периоде у больных, оперированных при травме селезёнки. *Вестник хирургии И.И. Грекова*. 2009;168(3):39–43. [Shapkin YuG, Maslyakov VV. Typical complications in the long-term period in patients operated for trauma of the spleen. *Grekov's bulletin of surgery*. 2009;168(3):39–43. (In Russ.)] EDN: KVJWWP.

Сведения об авторах

Пикало Илья Андреевич, канд. мед. наук, зав. каф., каф. экстренной медицинской помощи, ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава РФ, г. Иркутск, Россия; pikalodoc@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2494-2735>

Подкаменев Владимир Владимирович, докт. мед. наук, проф., каф. детской хирургии, ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава РФ, г. Иркутск, Россия; vpodkamenev@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0885-0563>

Титов Евгений Алексеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, г. Ангарск, Россия; G57097@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Author details

Ilya A. Pikalo, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of Depart., Depart. of Emergency Medical Care, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; pikalodoc@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2494-2735>

Vladimir V. Podkamenev, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Pediatric Surgery, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; vpodkamenev@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0885-0563>

Evgeniy A. Titov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Officer, Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia; G57097@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Развитие метода местной инфильтрационной анестезии акушерами-гинекологами Казани (к 125-летию со дня рождения проф. П.В. Маненкова)

Л.А. Козлов

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель статьи — осветить достижения казанских акушеров-гинекологов по замене наркоза местной инфильтрационной анестезией при акушерских и гинекологических операциях. В период до формирования анестезиологии и реанимации в отдельную отрасль медицины с её аппаратурой и медикаментами местная инфильтрационная анестезия тугим ползучим инфильтратом по А.В. Вишневному заняла в первой половине XX века господствующее положение в хирургии. В 1925 г. в Казани ученик профессора В.С. Груздева профессор А.И. Тимофеев приступил к её внедрению в акушерскую клинику и разработал технику этого вида обезболивания при гинекологических чревосечениях. Его опыт продолжили соратники, одним из них был профессор П.В. Маненков. Им и сотрудниками кафедры и клиники акушерства и гинекологии Казанского государственного медицинского института проведено более 5000 операций в акушерстве и гинекологии, уточнена техника местной анестезии, усовершенствовано техническое оснащение, расширен круг показаний к операции под этим видом обезболивания. Многолетние клиничко-лабораторные разработки, широко освещавшиеся в печати, позволили выполнять под местной инфильтрационной анестезией до 97% операций в клиниках акушерства и гинекологии г. Казани.

Ключевые слова: наркоз, местная анестезия, гинекологические операции, новокаин.

Для цитирования: Козлов Л.А. Развитие метода местной инфильтрационной анестезии акушерами-гинекологами Казани (к 125-летию со дня рождения проф. П.В. Маненкова). *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):879–887. DOI: 10.17816/KMJ2022-879.

HISTORICAL ARTICLE | DOI: 10.17816/KMJ2022-879

Development of local infiltration anesthesia by Kazan obstetricians and gynecologists (dedicated to the 125th anniversary of the birth of professor P.V. Manenkov)

L.A. Kozlov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The purpose of the article is to highlight the achievements of Kazan obstetricians and gynecologists in replacing general anesthesia with local infiltration anesthesia during obstetric and gynecological surgeries. In the period before the formation of anesthesiology and resuscitation into a separate branch of medicine with its equipment and medicines, local infiltration anesthesia with a tight creeping infiltrate, according to A.V. Vishnevsky, occupied a dominant position in surgery in the first half of the 20th century. In 1925 in Kazan, a student of Professor V.S. Gruzdev, Professor A.I. Timofeev, began to introduce it into the obstetric clinic and developed the technique of this type of anesthesia for gynecological abdominal surgeries. His work was continued by his colleagues, among whom was Professor P.V. Manenkov. He and the staff of the Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology of the Kazan State Medical Institute performed more than 5,000 operations in obstetrics and gynecology, refined the technique of local anesthesia, improved technical equipment, expanded the range of indications for surgery under this type of anesthesia. Many years of clinical and laboratory developments, widely covered in the press, made it

*Для переписки: klev1930@yandex.ru

Поступила 02.07.2021; принята в печать 31.08.2021;
опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: klev1930@yandex.ru

Submitted 02.07.2021; accepted 31.08.2021;
published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

possible to perform up to 97% of operations in obstetrics and gynecology clinics in Kazan under local infiltration anesthesia.

Keywords: anesthesia, local anesthesia, gynecological operations, novocaine.

For citation: Kozlov L.A. Development of local infiltration anesthesia by Kazan obstetricians and gynecologists (dedicated to the 125th anniversary of the birth of professor P.V. Manenkov). *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):879–887. DOI: 10.17816/KMJ2022-879.

Анестезиология прошла сложный и тернистый путь развития, в котором чётко просматривается переход от наркоза к местной анестезии. Большое слово в этом переходе сказал профессор А.В. Вишневский в начале XX века. Работая в Казани, он, начиная с 1922 г., разрабатывал и регулярно публиковал результаты своих наблюдений. Будучи уверенным в своём выборе обезболивания, он в опубликованной в 1927 г. статье «Местная инфильтрационная анестезия в свете моей разработки и опыта» [1] заявил: *«Как бы ни казалось смелым, но я буду утверждать, что необходимо разрабатывать и изучать теперь главным образом инфильтрационную анестезию. Ей принадлежит будущее, она закончит борьбу с общим наркозом»*. И подтверждал свою точку зрения тем, что заменил ею наркоз на 85%. При этом указал, что метод местной инфильтрационной анестезии не выверен в тех областях медицины, в которых он не работает, а именно: *«...в ортопедии, отоларингологии и гинекологии... но моё глубокое убеждение, что и здесь он может и должен найти своё право на существование»*.

Два года спустя, в 1929 г., он уже уверенно объявил: *«По нашему методу в настоящее время работают две местные гинекологические клиники, причём одна из них, проф. А.И. Тимофеева, почти полностью»* [2].

В 1920 г. при основании Казанского государственного института усовершенствования врачей (ГИДУВа) профессор А.И. Тимофеев (рис. 1) возглавил акушерско-гинекологическую клинику и успешно руководил ею. 25 мая 1928 г. в Киеве на заседании 8-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов он произвёл фурор докладом о весьма успешном опыте применения местной инфильтрационной анестезии (МИА) при гинекологических операциях. В том же году им опубликована статья в Казанском медицинском журнале [3].

В.С. Груздев в своём руководстве «Гинекология» [4] в разделе «Обезболивание при гинекологических операциях» подробно описал и изложил своё мнение о различных видах обезболивания. Не прошёл он и мимо местной анестезии. При этом отметил: *«Особенно заслуживает применения в гинекологической прак-*



Рис. 1. А.И. Тимофеев

тике та форма местной анестезии, которая известна под названием инфильтрационной анестезии или искусственного обезболивающего отёка».

Далее пояснил, что А.В. Вишневским показана не только безопасность МИА, но и возможность безболезненно производить самые сложные и длительные операции в брюшной полости и дополнил: *«Мне самому неоднократно приходилось производить под инфильтрационной анестезией удаление через разрез живота опухолей яичников, миом матки и пр.»*.

И вот свидетельство В.С. Груздева: *«...мой ученик и сотрудник проф. Тимофеев, проделавший под инфильтрационной анестезией более 80 лапаротомий, выполнял таким образом столь сложные, длительные и сопряжённые с травмой операции, как расширенная абдоминальная экстирпация матки при раке шейки по Вертгейму»*.

Выше было сказано, что впервые свои итоги применения МИА при гинекологических операциях А.И. Тимофеев представил 8-му Всесоюзному съезду акушеров-гинекологов, проходившему в Киеве в мае 1928 г., и опубликовал в Казанском медицинском журнале. Открываем первоисточники и узнаём, что автор считает МИА анестезией выбора. Им разработана техника МИА при гинекологических чревосечениях, при которой проведено более 70% всех чревосечений без наркоза.

По мнению А.И. Тимофеева, основным требованием к обезболивающим методам является принцип — не повреждать вне операционно-

го поля. Исходя из этого принципа, техника МИА профессора А.В. Вишневого — «...послойная инфильтрация брюшной стенки, начиная с кожи и подкожной клетчатки, большими количествами сильно разведённого анестезирующего раствора и немедленный разрез инфильтрированного слоя без какого-либо выжидания» — является наиболее успешной. Описав подробно разработку техники МИА при вскрытии передней брюшной стенки, А.И. Тимофеев детально изложил метод анестезии брюшины и органов малого таза [3].

Операции с применением обезболивания МИА А.И. Тимофеев начал в 1925 г. и к концу 1926 г. выполнил 31 лапаротомию. В следующем, 1927 г., в клинике 73% всех лапаротомий было сделано под МИА. При 130 операциях с разнообразными диагнозами и в условиях преподавательской деятельности к дополнительному наркозу прибегли в 15 (11,5%) случаях, с учётом того, что в 11 случаях дополнительный наркоз потребовался на этапе освоения техники МИА. Автор справедливо замечает, что с дальнейшим усовершенствованием техники процент успеха повысится.

В завершение статьи автор уверенно заявил: *«Достигнутые нами результаты побуждают нас горячо рекомендовать применение этого незаменимого для целого ряда операций обезболивания именно по принципам проф. Вишневого, демонстративно показавшего нам возможность в его методе тугого послойного инфильтрата и разреза без выжидания подойти к настоящему практическому применению инфильтрационной анестезии, не боясь интоксикации от больших количеств употребляемых при этом растворов. Только в этом понимании принципов инфильтрации, очевидно, и станет реальной идея местного обезболивания»* [3].

Таким образом, в 1928 г. А.И. Тимофеев проинформировал научную общественность об успешном использовании в Казани МИА тугим ползучим инфильтратом по А.В. Вишневскому при гинекологических операциях и, по выражению автора, «горячо» рекомендовал применение этого незаменимого для целого ряда операций обезболивания.

К сожалению, через год, в 1929 г., трагическая гибель прервала клинические исследования самого А.И. Тимофеева. Однако актуальность темы была настолько велика, а мнение первопроходца А.И. Тимофеева о том, что МИА по методу А.В. Вишневого должна получить широкое распространение, было так весомо, что изучение с успехом продолжили его соратники.



Рис. 2. П.В. Маненков

Профессор В.С. Груздев, понимая, что одной из оценок хирургического лечения служит заживление операционной раны, поручает ассистенту П.В. Маненкову (рис. 2) изучить этот процесс при использовании МИА в эксперименте.

В библиотеке профессора В.С. Груздева нами найден отдельный оттиск статьи П.В. Маненкова [5]. Не обнаружив в литературе подобных исследований, он проследил гистологическую картину заживления операционных ран у животных после операций под послойной МИА.

В первой серии опытов было установлено, что «...заживление послойно анестезированных ран гистологически протекает, по-видимому, хуже заживления, *caeteris paribus*, ран без анестезии». У автора появилось сомнение, что этому способствовали технические погрешности (травматизация ран самими животными, способ обработки операционного поля и др.), поэтому он провёл вторую серию опытов с исключением подобных факторов и установил следующее.

Макроскопической разницы между анестезированными и не анестезированными рубцами в послеоперационном периоде не обнаружено, раны одинаково заживали первичным натяжением. При гистологическом же исследовании серии срезов по-прежнему в большинстве случаев анестезированный рубец выглядел хуже не анестезированного: «...образовывался тканевой струп большей ширины с замедленным рубцеванием».

Суммируя результаты исследования, автор с учётом небольшого количества опытов не делает категорических выводов, считая, что целиком их переносить на раны человека нельзя. Его цель — обратить внимание хирургов на экспериментальное и клиническое изучение заживления ран при использовании МИА.

Подобный эксперимент был повторён в гинекологической клинике Казанского ГИДУВа

в начале 1930-х годов. По предложению профессора И.Ф. Козлова врач Кочергинский произвёл 25 опытов и отверг опасение, что послонная МИА оказывает неблагоприятное влияние на заживление послеоперационных ран: *«Хотя в первые дни после операции и наблюдается некоторая задержка регенеративных процессов в ране, однако в сравнительно непродолжительный срок процесс заживления выравнивается»* [6].

Этот вопрос П.В. Маненков будет держать во внимании долгие годы. Через 15 лет, имея уже солидный клинический опыт использования МИА при разнообразных гинекологических операциях, он писал: *«Отмеченная мною раньше в эксперименте на животных задержка в заживлении операционной раны клинически на людях не выявилась»*. В 91,3% наблюдений операционные раны зажили первичным натяжением. И хотя на людях гистологическое исследование заживления не проводили, тем не менее, добавляет, что *«...можно на основании клинического наблюдения за заживлением операционной раны утверждать, что, если бы такая задержка микроскопически и обнаружилась, то она практического значения не имеет»* [7].

Павел Васильевич Маненков, будучи в должности приват-доцента, принял в 1932 г. заведование кафедрой акушерства и гинекологии Казанского государственного медицинского института (КГМИ) и, «засучив рукава», продолжил с помощью профессора-консультанта В.С. Груздева разработку МИА при акушерских и гинекологических операциях.

Насущными вопросами были совершенствование самой техники МИА, разработка операций при выраженных сращениях в брюшной полости, снижение частоты операций, заканчивающихся использованием наркоза, снижение послеоперационной смертности и др.

В 1942 г., несмотря на трудности Великой Отечественной войны, в КГМИ проведена научная конференция с изданием «Трудов». В числе работ была публикация П.В. Маненкова «Местная инфильтрационная анестезия при гинекологических и акушерских лапаротомных операциях» [7].

Освоив МИА по Вишневскому–Тимофееву, он изучил поставленные опытом предыдущих авторов вопросы. Так, при описании техники анестезии, указал, что причина выпячивания кишечника в рану состоит *«...в недостаточно анестезированном верхнем углу раны»*, куда необходимо ввести дополнительно раствор новокаина. В некоторых случаях он рекомендовал введение новокаина в брыжейку кишечника.

Раскрыв брюшную область ранорасширителем и изолировав кишечник, анестезию тазовой области начинал с круглых связок, последовательно инфильтрируя все зоны. Встречающиеся спайки инфильтрировал новокаином и, разделяя их, проникал на нужную глубину. Автор назвал тактику при МИА «лисей тактикой», заключающейся в нежном, бережном обращении с тканями без резких и грубых движений, и добавил: *«Эта тактика, требующая некоторой выучки от хирурга, является очень полезной для оперируемого. Она предохраняет ткани от ненужной травмы и обеспечивает лучшее заживление раны»*.

Клинические наблюдения автора составляют 230 чревосечений, охватывая все виды гинекологических операций, в том числе 10 операций кесарева сечения. При 18 (8,19%) операциях был применён наркоз в конце операции (по А.И. Тимофееву — 12,16%, по И.Ф. Козлову и соавт. — 22,7%). Этот несколько улучшенный общий результат был достигнут автором на фоне применения МИА при тех состояниях половых органов, которые предыдущие авторы считали противопоказанием: 37 операций при хронических воспалительных процессах и 13 операций при прервавшейся внематочной беременности.

На основании сказанного П.В. Маненков уверенно заявил: *«Мы сегодня в гинекологии говорим не о показаниях к анестезии по Вишневскому, а только о противопоказаниях... Сюда относятся только психические и судорожные заболевания, не позволяющие производить операцию без усыпления»*.

Исходы операций оказались следующими. Послеоперационная смертность составила 4,8% (у И.Ф. Козлова и соавт. — 3,6%). Автор объясняет некоторое повышение смертности большей сложностью заболеваний и операций по сравнению с материалом А.И. Тимофеева и И.Ф. Козлова.

В послеоперационном периоде нагноение (7,4%) и расхождение ран (1,3%) в общей сложности были меньше, чем у И.Ф. Козлова (18,4%). Автором замечена положительная особенность обезболивания по А.В. Вишневскому в хорошем послеоперационном состоянии оперированных больных: *«Больные, даже после длительной (3–4 часа) и тяжёлой операции под местной анестезией, выглядят хорошо и не требуют такого внимания, в котором нуждаются оперированные под общим наркозом и люмбальной анестезией»*.

В завершение П.В. Маненков заострил внимание читателя на том, что необходимость

освоения техники МИА удерживает многих хирургов и гинекологов от её применения. Однако, по мнению автора, «...эти трудности во много раз окупаются пользой больному, оперированному под правильной местной анестезией. А раз так, то долг каждого врача — усвоить и широко применять при операциях местное обезболивание по Вишневскому».

Вывод автора однозначен: «метод местной инфильтрационной анестезии заслуживает самого широкого применения не только в хирургии, но и в гинекологии и акушерстве» [7].

Отчётливо понимая, что публикация в Трудях КГМИ (1943) результатов первого опыта не станет достоянием широкой массы врачей, он направил статью во всесоюзный журнал Акушерство и гинекология. В 1946 г. статья была опубликована [8]. Цель была достигнута, о существенном опыте казанских акушеров-гинекологов по использованию МИА по А.В. Вишневскому тугим ползучим инфильтратом с немедленным без выжидания разрезом тканей теперь знала вся страна.

Клиническая работа продолжалась, материал накапливался, опыт МИА совершенствовался, и требовалось его дальнейшее освещение. В 1948 г., в условиях трудного послевоенного восстановления страны из разрухи, КГМИ нашёл возможность издать скромного вида «Труды» сотрудников кафедры, посвящённые 10-летию со дня смерти В.С. Груздева. В них профессором П.В. Маненковым опубликовано две статьи.

В публикации «Разработка клиник им. проф. В.С. Груздева местной инфильтрационной анестезии по Вишневскому, применительно к гинекологическим операциям» [9] он указал, что на протяжении 20 лет клиника разрабатывала технику МИА и расширяла круг её применения. При этом выявились две задачи. Первая — добиться ускорения и упрощения местной анестезии, вторая — максимально расширить круг её применения в гинекологии при одновременном снижении частоты неудач.

Первая задача была решена путём усовершенствования шприца, облегчающего подачу раствора. В процессе работы постоянно возникала мысль иметь шприц-инжектор, удобный для работы. Попытка А.И. Тимофеева не была реализована. П.В. Маненков развил эту мысль и на первых порах с помощью врача И.Т. Палкина-Милославского [10] внёс усовершенствование, что значительно облегчило подачу раствора одним шприцем за счёт канюли с двойным током, размещённой между иглой и шприцем. К шприцу и ручке поршня при-

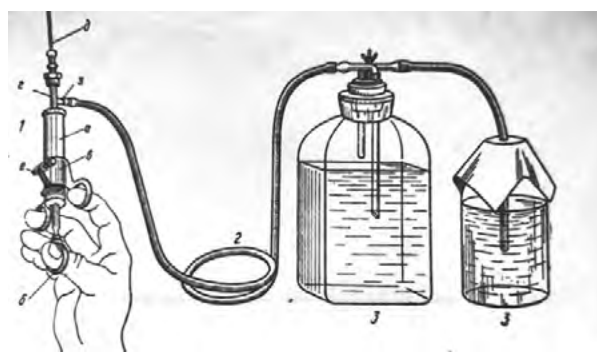


Рис. 3. Общий вид аппарата Маненкова¹.

¹П. В. Маненков. Аппарат для местной инфильтрационной анестезии по Вишневскому при операциях. Труды Казан. гос. мед. инст., 1948, вып. II, стр. 49

Рис. 3. Шприц П.В. Маненкова

паивались опорные кольца. Применение такого устройства значительно ускоряло выполнение обезболивания и сокращало продолжительность операции.

Вторая статья П.В. Маненкова, опубликованная в том же сборнике, посвящена описанию модернизации шприца [11]. В процессе работы выявились слабые стороны предыдущей конструкции: иногда при сильном давлении на поршень кольца отламывались, а канюля соскальзывала со шприца. Дружеская помощь пришла от профессора Казанского авиационного института Ю.Г. Одинокова. Кольца вынесли на отдельную муфту, крепящуюся автономно на шприце. Это позволяло быстро менять шприц в случае его неисправности. Канюлю и иглу укрепили штычковыми затворами (рис. 3).

Работа, проделанная с целью решения второй задачи, отражена автором в подробном изложении техники МИА, применяемой лично им самим. Отсылая любознательного читателя к оригиналу, укажем на отказ П.В. Маненкова от дополнительной парасакральной и пресакральной анестезии, так как он с успехом осуществлял «анестезию нервов, идущих от крестцового сплетения, со стороны брюшной полости, вводя большое количество раствора в мезоректум».

Красной нитью проходит в технике «нежность манипуляции в ране». Даже если кишечник и отошёл от раскрытой зеркалами брюшной раны, кишечные петли могут выпятиться при грубых движениях в ране, неправильном первом уколе и продвижении инфильтрата анестезии внутренних органов.

Очень подробно изложен фактический материал. На 400 операций пришлось 110 экстирпаций матки, 123 ампутации тела матки (из них 52 при сращениях), 45 удалений сращённых кист и др. Особо отметил автор выполнение таких операций, которые были противопоказа-

нием у А.И. Тимофеева и И.Ф. Козлова, — это 125 операций при сращениях и внематочной беременности.

Исходы операций были следующими. Послеоперационная смертность — 16 (4%) случаев. Причина её — не от анестезии, а от тяжести операции. Подметить связь «наркотической смерти» с местной анестезией автор не смог даже при введении больших количеств раствора новокаина. Нагноение и гематомы были в 32 (8%) случаях. Автор отмечает также, что, несмотря на большую сложность операций, вторичных заживлений было в 2 раза меньше, чем раньше.

В заключение П.В. Маненков считает, что дальнейшей задачей *«...является широкая пропаганда, к сожалению, мало распространённой среди гинекологов местной анестезии по Вишневскому и продолжение усовершенствования инструментария, техники и анестезирующего раствора»*.

Среди сотрудников кафедры профессор П.В. Маненков нашёл хорошего помощника в лице ассистента Николая Викторовича Андресена.

Н.В. Андресен — участник Великой Отечественной войны. Демобилизовавшись, приступил в конце 1945 г. к прежней работе на кафедре акушерства и гинекологии КГМИ.

Вполне естественно, что он сразу же включился в активную хирургическую деятельность и приложил старания к разработке техники МИА. Заведующий кафедрой профессор П.В. Маненков предложил ему подробно изучить опыт клиники за все прошедшие годы использования МИА и оформить результаты в качестве кандидатской диссертации. В 1949 г. Н.В. Андресен доложил предварительные результаты клинических наблюдений на научной конференции КГМИ. В 1953 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию «Методика, техника и результаты местной инфильтрационной анестезии по А.В. Вишневскому при гинекологических операциях по материалам клиники имени проф. В.С. Груздева за 1925–1940 гг.». Вскоре ему присвоили учёное звание доцента.

Из диссертации Н.В. Андресена мы узнаём, что с 1925 по 1946 г. в клинике выполнено 4248 операций. Из них 2106 (49,6%) под МИА, 1654 (38,9%) под наркозом и 488 (11,5%) под спинномозговой анестезией. Подробно изложив технику МИА при типических гинекологических операциях, он указал, что правильное её применение привело к уменьшению количества неудачных случаев в 8 раз. Начиная с 1942 г., использовался свежеприготовленный 0,25% раствор новокаина в необходимом (до 2–3 л)

количестве. Исключение добавления адреналина снизило частоту гематом. Соблюдение нежного и бережного отношения к тканям оперируемой области, осторожные, плавные движения без излишнего натяжения тканей и органов способствовали успеху операции и хорошему течению послеоперационного периода. Послеоперационные осложнения возникали при МИА в 7,7%, при наркозе — в 12,2%, при спинномозговой анестезии — в 9% случаев.

На основании тщательных клинических наблюдений и результатов патологоанатомических вскрытий ни в одном случае смерти связь с МИА не установлена. Успеху операции способствовала замена традиционного набора шприцев на полуавтоматический шприц, обеспечивающий сокращение времени операции. Автор утверждает, что разработанные клиникой им. проф. В.С. Груздева техника обезболивания МИА и аппаратура могут значительно расширить круг применения этого метода обезболивания в оперативной гинекологии.

Продолжая ратовать за широкое распространение МИА при акушерских и гинекологических операциях, П.В. Маненков публикует в 1953 г. очередную статью в журнале Советская медицина [12]. Сетую о том, что местная анестезия по А.В. Вишневскому всё ещё по достоинству не оценена, он писал: *«Как показывает мой 30-летний опыт работы, из всех доступных практическому врачу способов обезболивания при гинекологических операциях наиболее безопасной и эффективной оказалась местная инфильтрационная анестезия по методу ползучего тугого инфильтрата. ...В настоящее время мы не имеем никаких других противопоказаний... кроме психических и судорожных заболеваний и операций у малолетних»*.

П.В. Маненков привёл возрастание по годам количества операций под МИА: влагалищных — с 18% в 1925 г. до 92% в 1946 г. и 100% в 1952 г.; лапаротомных — с 0% в 1925 г. до 69% в 1946 г. и 93,7% в 1952 г. По мере разработки операций под МИА и овладения ими уменьшилась частота неудач в обезболивании с 11,5% (Тимофеев А.И.) и 22,7% (Козлов И.Ф.) до 2% в 1952 г. Этому способствовало устранение грубых и торопливых движений, вхождения полной рукой в брюшную полость до анестезии тазовых органов и др.

Случаев смерти, связанных с МИА, не было. Осложнения во время и после гинекологических операций, выполненных под МИА, встречались реже, чем при наркозе и спинномозговой анестезии. Интоксикации при введении больших доз 0,25% раствора новокаина не было.

Внедрение полуавтоматических шприцев снизило продолжительность операции.

Успеху операции во многом способствовала предоперационная психологическая подготовка, в которой особое место занимало общение женщин, готовящихся к операции, с больными, оперированными под МИА. Большое значение имели спокойная обстановка во время операции и контакт с больной.

К началу второй половины XX века появилось несколько публикаций различных авторов об использовании МИА в акушерстве и гинекологии. Особо символичной была публикация Л.С. Персианинова «О местной анестезии в акушерско-гинекологической практике» [13], напечатанная в журнале Акушерство и гинекология в том же 1953 г., что и публикация П.В. Маненкова в Советской медицине.

Л.С. Персианинов, работая в Казани, полностью овладел методом МИА по А.В. Вишневскому. Переехав в Минск, внедрил там МИА и обучил врачей Белоруссии, о чём и упомянул в названной выше статье. В акушерско-гинекологической клинике Минска до 1951 г. совершенно не применяли местную анестезию. А в 1952 г., после того как врачи усвоили методику местного обезболивания, «...оно было применено в 78% случаев операции, причём в 93% отмечено полное обезболивание».

Фактический материал охватывает 1059 операций, выполненных в Казани (1936–1951) и Минске (1951–1953). В Минской клинике произведено под МИА 93,5% всех операций. Добавление наркоза потребовалось лишь в 9,8% случаев. Послеоперационная смертность составила 1,9%. Нагноение и гематомы в ране возникли у 4,5% больных. Иногда были явления пареза кишечника, задержка газов, стула. Мочеиспускание не нарушалось.

Он подчеркнул, что особое внимание нужно уделять психопрофилактической подготовке в предоперационном периоде, в том числе и с использованием лекарственных препаратов.

В этой статье он упомянул фамилии казанских врачей А.И. Тимофеева, И.Ф. Козлова, В.В. Дьяконова и П.В. Маненкова, не приводя их результаты. Однако через 2 года, в 1955 г., он выпустил в серии «Библиотека практического врача» монографию «Местная анестезия по Вишневскому при акушерских и гинекологических операциях» [14] и в ней на 10 страницах очень подробно осветил казанский опыт применения МИА, завершив описание следующей тёплой фразой: «Многолетняя работа казанских акушеров-гинекологов А.И. Тимофеева, И.Ф. Козлова, В.В. Дьяконова, П.В. Манен-

кова показала, что местная анестезия может и должна широко применяться в гинекологии».

В небольшой по формату, но объёмной по содержанию книге [15] профессор П.В. Маненков и доцент Н.В. Андресен сетуют о том, что если МИА в хирургии утвердила себя, то в гинекологии и, особенно, в акушерстве она ещё не нашла широкого применения. Авторы, излагая технику МИА, разработанную в клинике, надеются устранить отставание акушеров-гинекологов во внедрении в практику МИА по методу А.В. Вишневского.

В этой книге авторы подчеркнули, что освоение МИА тугим ползучим инфильтратом «...избавило оперирующего врача от постоянной тревоги за жизнь больного и различного рода осложнений во время и после операции... этот вид анестезии имеет крайне ограниченный круг противопоказаний... психические и судорожные заболевания».

На склоне лет П.В. Маненков опубликовал книгу «Итоги клинического опыта» (1968), в которой кратко указал: «Начал я оперировать под хлороформным и эфирным наркозом... Пользовался я при гинекологических операциях и люмбальной анестезией... С 1932 года и по 1962 год я оперировал исключительно под местной инфильтрационной анестезией, разработанной проф. А.В. Вишневским... На материале свыше 5 тысяч чревосечений под местной инфильтрационной анестезией мы не имели ни одного случая смерти, связанного с этим видом обезболивания, и количество осложнений во время и после этих операций было наименьшим».

Многолетняя, постоянная и последовательная разработка МИА тугим ползучим инфильтратом по А.В. Вишневскому (искусственным обезболивающим отёком по В.С. Груздеву) казанскими акушерами-гинекологами в конце концов получила признание. В 60-е годы XX столетия в СССР было издано многотомное (в 6 томах) руководство по акушерству и гинекологии, в котором подготовка раздела «Местная инфильтрационная анестезия» была поручена профессору П.В. Маненкову [16].

В дополнение к вышесказанному необходимо кратко упомянуть монографию А.А. Зыкова «Очерки развития местного обезболивания в СССР» [17]. В ней автор осветил пути развития местной анестезии, начиная с середины XIX века, подчеркнул приоритет русского учёного В.К. Арнепа (1852–1918) и указал, что зародившееся в России местное обезболивание получило широкое распространение и стало основным методом обезболивания в хирургии.

Отметил также: «Неоценимый вклад внёс в развитие хирургии А.В. Вишневский — создатель современного наиболее передового учения об обезболивании». Подробно описал хирургические итоги по применению МИА в СССР. К сожалению, опыт применения МИА по А.В. Вишневскому казанскими акушерами-гинекологами автором совершенно не отражён. В списке литературы указана лишь одна работа П.В. Маненкова «К вопросу о заживлении операционных ран после операции под местной послойной инфильтрационной анестезией» (1928).

МИА по методу А.В. Вишневского, во всей красе проявившая себя до и во время Великой Отечественной войны, постепенно утратила своё главенствующее положение и в хирургии, и в акушерстве и гинекологии. Заявившая о себе новая отрасль медицины «анестезиология и реанимация», с фантастической аппаратурой, новыми медикаментами, эндотрахеальным наркозом с миорелаксантами, отодвинула на задний план местную анестезию, предоставив истории бережно хранить о ней память.

В декабре 1974 г. в Казани состоялась Республиканская научно-практическая конференция «Развитие идей А.В. Вишневского в хирургии и обезболивании», посвящённая 100-летию со дня рождения академика Академии медицинских наук СССР, профессора А.В. Вишневского. В докладе «Местная инфильтрационная анестезия по А.В. Вишневскому при акушерских и гинекологических операциях» профессором Л.А. Козловым был описан опыт казанских врачей с указанием приоритета профессора А.И. Тимофеева и большого вклада профессора П.В. Маненкова.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский А.В. Местная инфильтрационная анестезия в свете моей разработки и опыта. *Вестник современной медицины*. 1927;(5):278–284. [Vishnevskiy AV. Local infiltration anesthesia in the light of my development and experience. *Vestnik sovremennoy meditsiny*. 1927;(5):278–284. (In Russ.)]
2. Вишневский А.В. Обезболивание в хирургии. *Казанский медицинский журнал*. 1929;25(3):251–267. [Vishnevsky AV. Anesthesia in surgery. *Kazan medical journal*. 1929;25(3):251–267. (In Russ.)] DOI: 10.17816/kazmj78994.
3. Тимофеев А.И. Опыт применения местной инфильтрационной анестезии при гинекологических операциях. *Казанский медицинский журнал*. 1928;24(10):1013–1023. [Timofeev AI. Experience with local infiltration anesthesia in gynecological surgeries. *Kazan medical journal*. 1928;24(10):1013–1023. (In Russ.)] DOI: 10.17816/kazmj91140.
4. Груздев В.С. Обезболивание при гинекологических операциях. В кн.: *Гинекология*. М.-Л.; 1930. с. 467–483. [Gruzdev VS. Anesthesia during gynecological operations. In: *Ginekologiya*. (Gynecology.) M-L; 1930. p. 467–483. (In Russ.)]
5. Маненков П.В. К вопросу о заживлении ран после операций под местной, послойной, инфильтрационной анестезией. *Вестник хирургии и пограничных областей*. 1928;40:18–29. [Manenkov PV. On the issue of wound healing after operations under local, layer-by-layer, infiltration anesthesia. *Vestnik khirurgii i pograniichnykh oblastey*. 1928;40:18–29. (In Russ.)]
6. Козлов И.Ф., Дьяконов В.В. Местная инфильтрационная анестезия при брюшностеночных чревосечениях в акушерстве и гинекологии. *Сборники работ КГМИ*. 1934;(5–6):139–158. [Kozlov IF, D'yakonov VV. Local infiltration anesthesia for abdominosternal abdominal dissections in obstetrics and gynecology. *Sborniki rabot KGMi*. 1934;(5–6):139–158. (In Russ.)]
7. Маненков П.В. Местная инфильтрационная анестезия при гинекологических и акушерских лапаротомных операциях. *Труды КГМИ*. 1943;(2):115–121. [Manenkov PV. Local infiltration anesthesia in gynecological and obstetric laparotomy operations. *Trudy KGMi*. 1943;(2):115–121. (In Russ.)]
8. Маненков П.В. Местная инфильтрационная анестезия при гинекологических и акушерских операциях. *Акушерство и гинекология*. 1946;(4):22–26. [Manenkov PV. Local infiltration anesthesia in gynecological and obstetric operations. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1946;(4):22–26. (In Russ.)]
9. Маненков П.В. Разработка клиник имени проф. В.С. Груздева местной инфильтрационной анестезии по Вишневскому, применительно к гинекологическим операциям. *Труды КГМИ*. 1948;(2):37–49. [Manenkov PV. Development by the clinic named after prof. V.S. Gruzdev of local infiltration anesthesia according to Vishnevsky, in relation to gynecological operations. *Trudy KGMi*. 1948;(2):37–49. (In Russ.)]
10. Цимхес И.Л., Палкин-Милославский И.Т. Новые приборы для переливания крови, местной анестезии и подкожного введения некоторых лекарственных веществ. *Казанский медицинский журнал*. 1933;29(11–12):936–940. [Tsimkhes IL, Palkin-Miloslavsky IT. New devices for blood transfusion, local anesthesia and other medical and technical purposes. *Kazan medical journal*. 1933; 29(11–12):936–940. (In Russ.)] DOI: 10.17816/kazmj90252.
11. Маненков П.В. Аппарат для местной инфильтрационной анестезии по методу Вишневского при операциях. *Труды КГМИ*. 1948;(2):50–55. [Manenkov PV. Apparatus for local infiltration anesthesia according to the Vishnevsky method during operations. *Trudy KGMi*. 1948;(2):50–55. (In Russ.)]
12. Маненков П.В. Местная инфильтрационная анестезия по методу А.В. Вишневского при гинекологических и акушерских операциях. *Советская медицина*. 1953;(6):9–11. [Manenkov PV. Local infiltration anesthesia according to the method of A.V. Vishnevsky in gynecological and obstetric operations. *Sovetskaya meditsina*. 1953;(6):9–11. (In Russ.)]
13. Персианинов Л.С. О местной анестезии в акушерско-гинекологической практике. *Акушерство и гинекология*. 1953;(5):7–13. [Persianinov LS. On local anesthesia in obstetric and gynecological practice. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1953;(5):7–13. (In Russ.)]

14. Персианинов Л.С. *Местная анестезия по Вишневскому при акушерских и гинекологических операциях*. М.: Медгиз; 1955. 198 с. [Persianinov LS. *Mestnaya anesteziya po Vishnevskomu pri akusherskikh i ginekologicheskikh operatsiyakh*. (Local anesthesia according to Vishnevsky in obstetric and gynecological operations.) M: Medgiz; 1955. 198 p. (In Russ.)]

15. Маненков П.В., Андресен Н.В. *Наша техника местной инфильтрационной анестезии при акушерско-гинекологических операциях*. Казань: Таткнигоиздат; 1956. 72 с. [Manenkov PV, Andrezen NV. *Nasha tekhnika mestnoy infil'tratsionnoy anestezii pri akusher-sko-ginekologicheskikh operatsiyakh*. (Our technique of

local infiltration anesthesia in obstetric and gynecological operations.) Kazan': Tatknigoizdat; 1956. 72 p. (In Russ.)]

16. Маненков П.В. *Местная инфильтрационная анестезия*. Многотомное руководство по акушерству и гинекологии. Т. VI, кн. 2. М.; 1961. с. 394–401. [Manenkov PV. *Mestnaya infil'tratsionnaya anesteziya*. Mnogotomnoe rukovodstvo po akusherstvu i ginekologii. (Local infiltration anesthesia. Multivolume guide to obstetrics and gynecology.) T. VI, kn. 2. M.; 1961. p. 394–401. (In Russ.)]

17. Зыков А.А. *Очерки развития местной анестезии в СССР*. Л.: Медгиз; 1954. 120 с. [Zykov AA. *Ocherki razvitiya mestnoy anestezii v SSSR*. (Essays on the development of local anesthesia in the USSR.) L: Medgiz; 1954. 120 p. (In Russ.)]

Сведения об авторе

Козлов Лев Александрович, докт. мед. наук, проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; заслуженный врач ТАССР, заслуженный деятель науки РТ, почётный член Российского общества акушеров-гинекологов; klev1930@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8015-1452>

Author details

Lev A. Kozlov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Honored Doctor of the TASSR, Honored Scientist of the Republic of Tatarstan, Honorary Member of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; klev1930@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8015-1452>

Вклад Эдуарда Шперка в изучение социальных причин сифилиса и проказы в Восточной Сибири в XIX веке

Г.М. Гайдаров, Т.И. Алексеевская*, Т.В. Демидова, О.Ю. Софронов

Иркутский государственный медицинский университет,
г. Иркутск, Россия

Реферат

В статье раскрывается роль Эдуарда Шперка в изучении социальных причин, гигиенических условий жизни коренного населения и распространённости сифилиса и проказы в северо-восточных округах Российской империи. Личность врача, исполняющего свой профессиональный долг в социально-экономической, климатографической, эпидемиологической ситуации северо-востока Сибири XIX столетия, недостаточно широко отражена в отечественной литературе. Научные интересы врача были сосредоточены преимущественно в области сифилидологии и дерматологии. Цель работы — исследование фактов начального этапа становления медико-топографических исследований в изучении распространения сифилиса и проказы среди населения, а также вклада сифилидолога и дерматолога Эдуарда Шперка. Проведён структурно-диахронный анализ архивных и литературных источников XIX столетия, характеризующих проблему распространённости сифилиса и проказы в северо-восточных округах Восточной Сибири. Работа основана на изучении материалов Российского государственного исторического архива Дальнего Востока. В проведённом историко-медицинском исследовании проанализирован вклад Эдуарда Шперка в изучение распространённости сифилиса и проказы в Якутской, Приморской, Амурской областях и в Забайкалье сифилиса и проказы. Впервые обобщены и показаны статистические величины территориальной распространённости различных форм сифилиса, количества умерших среди мужчин и женщин, клиническая картина и результаты медико-полицейских мер, предпринятых по ограничению эпидемии. Показано обоснование Эдуардом Шперком способов лечения сифилиса в зависимости от формы его проявления. Отмечена роль гигиенических условий быта в распространении болезни среди коренного населения. Отражены результаты и эффективность разъездного характера работы Эдуарда Шперка в северо-восточных округах Сибири.

Ключевые слова: сифилис, проказа, медико-топографическое исследование, причины распространения сифилиса, Эдуард Шперк.

Для цитирования: Гайдаров Г.М., Алексеевская Т.И., Демидова Т.В., Софронов О.Ю. Вклад Эдуарда Шперка в изучение социальных причин сифилиса и проказы в Восточной Сибири в XIX веке. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):888–896. DOI: 10.17816/KMJ2022-888.

HISTORICAL ARTICLE | DOI: 10.17816/KMJ2022-888

The contribution of Eduard Shperk to the study of the social causes of syphilis and leprosy in Eastern Siberia in the 19th century

G.M. Gaidarov, T.I. Alekseevskaya*, T.V. Demidova, O.Yu. Sofronov
Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract

The article reveals the role of Eduard Shperk in the study of social causes, hygienic living conditions of the indigenous population and the prevalence of syphilis and leprosy in the northeastern districts of the Russian Empire. The personality of a doctor performing his professional duty in the socio-economic, climatographic, epidemiological

*Для переписки: alexeevskaya9@mail.ru

Поступила 23.05.2022; принята в печать 06.06.2022;
опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: alexeevskaya9@mail.ru

Submitted 23.05.2022; accepted 06.06.2022;
published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

situation of the north-east of Siberia in the 19th century is not widely reflected in Russian literature. The scientific interests of the doctor were concentrated mainly in the field of syphilidology and dermatology. The purpose of the work was to study the facts of the initial stage of the formation of medical topographic research in the study of the syphilis and leprosy spread among the population, as well as the contribution of the syphilidologist and dermatologist Eduard Shperk. A structural-diachronic analysis of archival and literary sources of the 19th century, characterizing the problem of the syphilis and leprosy prevalence in the northeastern districts of Eastern Siberia, was carried out. The work is based on the study of materials from the Russian State Historical Archive of the Far East. In the conducted historical and medical research, the contribution of Eduard Shperk to the study of syphilis and leprosy that spread in the Yakutsk, Primorsky, Amur regions and in Transbaikalia was analyzed. For the first time, statistical values of the territorial prevalence of various forms of syphilis, the number of deaths among men and women, the clinical picture and the results of medical and police measures taken to limit the epidemic are summarized and shown. Eduard Shperk's substantiation of the ways of treating syphilis depending on the form of its manifestation is demonstrated. The role of hygienic living conditions in the spread of the disease among the indigenous population is noted. The results and effectiveness of the itinerant nature of the work of Eduard Shperk in the northeastern districts of Siberia are reflected.

Keywords: syphilis, leprosy, medical topographic study, causes of the spread of syphilis, Eduard Shperk.

For citation: Gaidarov GM, Alekseevskaya TI, Demidova TV, Sofronov OYu. The contribution of Eduard Shperk to the study of the social causes of syphilis and leprosy in Eastern Siberia in the 19th century. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):888–896. DOI: 10.17816/KMJ2022-888.

Заразные болезни на протяжении многих столетий были одной из значимых сторон человеческой истории в связи с чрезвычайной распространённостью и смертностью. Медицина и народный опыт формировали эмпирические и научные подходы к ограничению их распространения.

Эпидемиологическое состояние Восточной Сибири в XVIII — начале XIX века определялось своеобразием социально-экономических условий, связанных, прежде всего, с присоединением окраинных территорий Сибири (северо-восток) к Российской Империи. Этнический конгломерат Сибири стал изменяться в связи с выраженным движением пришлого населения. Активные миграционные процессы, связанные с освоением земель, политической ссылкой, уголовной каторгой, создавали предпосылки для завоза и распространения инфекционных болезней. Приток больших масс людей за короткий промежуток времени предопределил интенсивное распространение венерических заболеваний среди как пришлого, так и коренного населения.

Изучение вопроса распространения сифилиса, поражения проказой в XIX веке, организации медико-полицейских мер борьбы, медицинской помощи нашло отражение в публикациях врачей XIX века [1, 2]. В данный исторический период формируются подходы к становлению метода медико-топографического описания и исследования социальных причин распространения сифилиса и проказы. Роль отдельных личностей врачей, их профессиональный долг, повседневная работа, связанная



Рис. 1. Эдуард Фридрихович Шперк, сифилидолог, дерматолог, доктор медицины, первый директор Института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге. Фото из архива ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

с организацией медицинской помощи больным сифилисом и проказой северо-восточных территорий Российской Империи, остаётся одним из самых малоизученных аспектов истории медицины края.

Эдуард-Леонард Фридрихович (Фёдорович) Шперк (рис. 1) родился 18 мая (30 мая по новому стилю) 1837 г. в семье врача немецкого происхождения Фридриха Андреевича Шперка и дочери профессора Харьковского университета Антония Рейниша, Каролины Рейниш.

В 1858 г. он окончил медицинский факультет Харьковского университета со степенью лекаря и, будучи казённым стипендиатом Министерства внутренних дел, получил направ-

ление в Восточную Сибирь на должность охотского окружного врача. В течение десяти лет Э.Ф. Шперк работал в Приморской и Амурской областях Восточно-Сибирского генерал-губернаторства, занимая последовательно должности областного врача, заведующего гражданской медицинской частью в Амурской области и инспектора медицинской части в Приморской области.

О существовании проблемы распространённости среди населения северо-восточных округов Сибири сифилиса и проказы свидетельствуют официальные отчёты того исторического времени. Так, в отчёте императору за 1860 г. военный губернатор Приморской области П.В. Казакевич указывал, что в округах Гижигинском, Приморском издавна распространена проказа. Военный губернатор в виде опыта предложил *«учредить в селениях, где преимущественно развита эта болезнь, а также куда удобно свозить больных из отдалённых мест Камчатки, небольшие больничные помещения, где несколько человек могут получить медицинскую помощь, а также пищу»* [3].

О необходимости постройки больничных помещений для лечения больных сифилисом отмечено в отчёте Гижигинского земского Управления приморскому военному губернатору за 1860 год, *«т.к. лечение в сырых и холодных жилищах, где они проживают, ещё и при скудном питании, не даёт положительного результата»* [4]. В отчёте Охотского земского управления №228 приморскому генерал-губернатору о состоянии округа за 1861 г. сказано, что в округе среди инородцев значительное распространение имеет сифилис, и донесения об этой проблеме уже ранее направлялись областному руководству не один раз [5].

Э.Ф. Шперку представилась возможность изучать многие болезни, в том числе сифилис и проказу, в период активного заселения северо-восточных окраин Российской империи. Два года он посвятил изысканиям, пытаясь определить, зависит ли возникновение проказы от климатических и диетических условий, является ли она осложнённым золотухой и цингой или перерождённым, изменённым сифилисом: *«... мы посетили съ этою цѣлью Охотскій, Гижигинскій край и Камчатку; случай далъ возможность ознакомиться лично съ этою болѣзнью въ Якутскѣ и собрать свѣдѣнія отъ врачей, изслѣдовавшихъ ее въ Вилюйскомъ и Верхоянскомъ Округахъ Якутской Области»* [1].

В 50-60-х годах XIX века среди врачей выдвигалось предположение о существовании особого венерического токсина, передающе-

гося от больного здоровому. В связи с этим многие врачи считали проказу одной из форм сифилиса, определяя её как застарелый сифилис, сифилоид или сифилис перерождённый — *«...сифилисъ и проказа по симптомамъ не только сходныя, но и вполне тождественныя болѣзни»* [1, 6].

Анализируя собственные наблюдения и данные скорбных листов Якутской гражданской больницы, Шперк создал карту, демонстрирующую территориальное распределение и разнообразие форм сифилиса и проказы в северо-восточной Сибири. На его карте распространённость сифилиса по реке Лене достигает максимума в Якутске. Преимущественно половой путь заражения прослеживается в Иркутске, Верхолёнке и Качугском селении. Выше по течению, в Олекминске, Э.Ф. Шперку чаще встречались вторичные и третичные формы, которые он определяет, как «сифилис, проявляющийся сыпями и язвами в горле».

По притоку реки Лены Вилюю широкое распространение имела форма заболевания, более напоминающая проказу. Подобное же течение инфекции, судя по карте, наблюдалось от Верхне-Колымска до устья Колымы, по побережью Охотского моря, от Охотска практически до Тумана и по противоположному западному берегу Камчатки от Тигиля до Верхне-Камчатска.

Значительное распространение сифилиса отмечено Э.Ф. Шперком по среднему течению Яны и в прибрежных селениях Охотского моря, Камчатки, а также приграничных с Китаем районах, Нерчинске, Николаевске.

Преимущества своей разъездной работы над «госпитальными» исследованиями Э.Ф. Шперк видел в том, что мог собственно наблюдать гигиенические условия быта больного и выяснить все обстоятельства заражения. *«Наблюдая жизнь (какъ въ физиологическомъ, такъ и патологическомъ состояніи) различныхъ племенъ, населяющихъ огромныя пространства Восточной Сибири, отъ м. Лопатки до Байкала, и отъ стѣверныхъ предѣловъ Гижигинскаго Округа до береговъ Амура, невольно приходишь къ заключенію, что медико-топографическія изысканія, на большемъ пространствѣ могутъ уяснить въ этиологіи болѣзней многое, что недоступно при другихъ методахъ изслѣдованія»* [1, 7].

Ссылаясь на разнообразие встречающихся в округах форм сифилиса, Шперк описал самые распространённые, с клиническими примерами, назначенным лечением и его результатами. О своей службе в восточной Сибири Э.Ф. Шперк писал: *«Обстоятельства позволили мнѣ лично ознакомиться съ огромною стра-*

Таблица 1. Соотношение распространённости *pustula mucosa* с другими формами сифилиса по результатам скорбных листов якутской гражданской больницы

Год*	Всего больных				<i>Pustula mucosa</i>				Другие формы сифилиса**			
	муж.		жен.		муж.		жен.		муж.		жен.	
	состояли	умерли	состояли	умерли	состояли	умерли	состояли	умерли	состояли	умерли	состояли	умерли
1851	131	22	59	11	98	13	111	11	5	—	1	1
1854	128	23	81	13	53	1	49	3	12	—	10	—
с 01.01 по 01.06.1855	55	5	17	4	19	—	20	—	9	—	13	3
1858	187	12	45	5	16	—	29	—	5	—	6	—

Примечание. *Данные за 7 месяцев 1855 г. и за 1852, 1853, 1856, 1857 г. отсутствуют из-за небрежного ведения скорбных листов. **Э.Ф. Шперк считал эти цифры недостоверными по причине вероятного неправильного указания диагноза в скорбных листах, когда врач записывал *ulcera herpetica, scabiosa, leprosa, lepra, lupus etc., impetigines etc.*

ной (Приморская, Амурская и Якутская области, частью Забайкалье и Иркутская губерния), имьющей самую разнообразную климатическую условия и населенной многими племенами, имьющими чрезвычайно разнообразную бытовую, а вместе с тем гигиеническую и диетическую условия» [8, 9].

Среди инородцев, как настаивает Э.Ф. Шперк, преобладают бытовой и вертикальный пути передачи инфекции, и во избежание врачебных ошибок врачу следует не брать во внимание отсутствие шанкра в дебюте заболевания, а выяснять семейный анамнез, наличие схожего заболевания у родителей и других родственников. «Причиной часто ошибочного распознавания есть слишком большое значение, которое придают шанкру, как непременно первичному припадку» [1].

Врач осуществлял обследование в тесных, темных, зачастую холодных жилищах инородцев, что не способствовало качественному осмотру больных. Особенно затруднительно было провести осмотр женского населения, их добровольное обследование происходило очень редко, требовало определённого оснащения и деликатности. Кроме того, Э.Ф. Шперк имел основание при обследовании избегать всего, что могло бы показаться инородцам принуждением. В сумерках, смраде приходилось проводить лечение практически никогда не мытого и не имеющего нижнего белья пациента. Гипо- или гипердиагностике способствовало наличие других кожных заболеваний, усугубляющих или маскирующих течение сифилиса и проказы.

Изучив скорбные листы в якутской гражданской больнице с 1851 по 1858 г., Э.Ф. Шперк выявил, что среди всех форм сифилиса здесь чаще встречается *pustula mucosa* (табл. 1) [1].

Tuberculae, по его наблюдениям, часто встречались у больных в Метинском наслеге Охотского округа, у оленных коряков Гижигинского округа, в некоторых острожках северо-запада и юго-востока Камчатки. Прыщатая форма (*impetigo, ecthyma*) встречалась повсюду, сочетаясь с другими формами, но в некоторых острожках Охотского и Гижигинского округов и на северо-востоке Камчатки, по мнению Э.Ф. Шперка, представляет своего рода эндемию. Поражение костной ткани встречается часто, особенно в случаях, когда заболевание проявляется в детском возрасте.

Из 39 человек, леченных Э.Ф. Шперком, умерли 5. Иногда причиной летальных исходов были заболевания пищеварительной системы, опосредованные особенностями диеты населения, основной пищей которых служила рыба, в том числе квашенная в ямах, и кедровые орехи, съедаемые вместе со скорлупой.

Более года Э.Ф. Шперк работал в северной части Приморской области, им осмотрены 179 больных. Все случаи занесены им в таблицу с указанием местности и формы течения заболевания. Достоинство научно-исследовательской работы Э. Шперка — подробное описание разных клинических случаев и эффективности применённого лечения. Наиболее частые формы, наблюдавшиеся на момент первичного осмотра, внесены им в таблицу (табл. 2).

Первоначальное мнение, сложившееся у Э.Ф. Шперка о влиянии преимущественно рыбной диеты на заболеваемость проказой жителей Охотского округа, не оправдалось при продвижении на север от Гижиги к Ямску. Как пишет врач: «...сбили меня окончательно с толку: всё понятия мои о проказе и сифилоидах, казавшиеся сначала так согласными с фактами, оказались несостоятельными» [1].

Таблица 2. Территориальность распространения форм сифилиса среди населения Приморской области 1861 г.

Местность	Проявления заболевания	От общего числа случаев
В окрестностях Охотска	<i>Tuberkulae</i>	6 из 11
Тумана	<i>Pustula mukosae, condylomata</i>	6 из 7
У оленных коряк и тунгусов (кочевые)	<i>Tuberkulae</i>	9 из 11
Тигиль	<i>Tuberkulae</i>	4 из 4
Морошечное, Сопочное	<i>Pustulae</i>	6 из 10
Ичинское, Облуковинское	Воспаление эпифизов	5 из 11
Колпаковское, Воровское	<i>Anginae et ozoenae</i>	8 из 15
Начика, Старый Острог	Гипертрофия клетчатки	3 из 5
Малка, Ганалы	<i>Papulae</i>	6 из 16
Дранка	<i>Pustula</i>	4 из 4

Несмотря на рыбную диету и самые тёмные и тесные жилища без окон и дверей, у больных не было поражения подкожной клетчатки в виде бугорков, и наоборот, у питающихся преимущественно мясом оленных коряков, тунгусов и чукчей, живущих в тёплых из оленьих шкур жилищах, Э.Ф. Шперк наблюдал проявления проказы. *«Ни образъ жизни, ни раса не имѣютъ очевиднаго вліянія не только на происхождение болѣзни, но и на появленіе ея въ извѣстной формѣ»* [5].

Дальнейшее продвижение на Камчатку окончательно позволило врачу сделать вывод о том, что диетические и даже гигиенические условия не имеют явного влияния на форму течения заболевания у инородцев. Э.Ф. Шперк убедился в несостоятельности теории «болотной порчи» Виллюйского и Верхоянского округов, так как такие же формы болезни были у населения приморского побережья, несмотря на наличие чистой питьевой воды.

Таким образом, он подверг сомнению вероятность «самопроизвольного» возникновения проказы по причине неблагоприятных гигиенических, диетических и климатических условий. *«...Эндеміи извѣстныхъ формъ проказы <...> передаются въ здѣшнихъ мѣстахъ не столько совокупленіемъ, какъ близкимъ обращеніемъ съ больнымъ, его одеждой, посудой и прочъ». «И напротивъ, другія формы, какъ то бугорки, подкожные узлы гипертрофія клѣтчатки, болѣзни суставовъ и проч., по всей вѣроятности, если и передаются путемъ зараженія, то чрезвычайно редко»* [1].

Невосприимчивость находящихся в тесном контакте членов семьи Э.Ф. Шперк относил к тому факту, что при этих формах нет отделения токсичного яда с экссудатом. *«Кромѣ непосредственной передачи болѣзни путемъ зараженія есть еще другой путь — насдѣд-*

ственной передачи» [1]. Исследовав семейный анамнез пациентов, врач свидетельствовал о том, что до 10–15 лет дети не проявляли признаков заболевания и выглядели здоровыми, затем появлялись боли в горле и костях, а с 15–20 лет — явные симптомы болезни.

В 84 случаях Э.Ф. Шперк имел возможность подтвердить собственным наблюдением достоверность собранного анамнеза и внёс в таблицу способы передачи и первичные проявления инфекции (табл. 3). Лишь в 6 случаях больные имели шанкр, а дети больных женщин чаще заболевали сифилисом.

Сомнительно суждение об истинной распространённости сифилиса и проказы на основании как собственных наблюдений Э.Ф. Шперка, так и по данным проведённого им анализа скорбных листов. Врач сам отмечал, что в статистику сифилиса нередко попадали случаи герпетической инфекции, гонореи, стафилодермии и другие кожные заболевания. И наоборот, нередко изначально больному сифилисом определяли диагноз рожистого воспаления, золотушной или чесоточной дискразии, припрелости (*intertrigo*), волчанки.

Видеть ранние проявления заболевания работавшим в северо-восточных округах Сибири врачам приходилось довольно редко. Как правило, больные обращались сами или по принуждению местного управления (окружного или, чаще, инородческого) в далеко зашедших случаях. Изучая распространённость различных форм сифилиса в Приморской области, Э.Ф. Шперк обратил внимание на связь этого процесса с переводом главного портового управления из Охотска в Петропавловск и затем в Николаевск. В портовом городе, из которого удаляли главное управление, затухали торговля и общественная и политическая жизнь, заболеваемость сифилисом резко

Таблица 3. Первичные проявления инфекции при различных способах передачи, зарегистрированные Э.Ф. Шперком во время объезда приморских округов Гижигинского, Охотского и Камчатки в 1861 г.

Какими припадками началась болезнь	Наследственная передача						Передача непосред- ственным заражением		Передача посредством совокупления (первичными припадками)		Итого
	От матери		От отца		От обоих родителей						
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
Бугорками	4	3	1	3	—	1	1	3	—	—	16
Страданием суставных концов костей	3	—	2	2	—	—	—	—	—	—	7
«Прыщатою» сыпью	3	2	4	2	—	—	—	2	—	—	13
Язвами в зеве и носу	2	2	—	—	—	2	—	4	—	—	10
Язвами на теле (конеч- ностях)	5	1	1	1	3	1	—	—	—	—	12
Сплошным отвердением клетчатки	—	1	—	—	1	2	—	—	—	—	4
Слизистыми прыщами и наростами	1	—	—	—	2	—	5	1	—	2	11
Триппером*	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	5
Шанкром*	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	6
Итого	18	9	8	8	6	6	6	10	11	2	84

Примечание. *Из-за невозможности провести аккуратный осмотр женщин нет данных об их заболеваемости.

сокращалась, больше не встречались свежие формы.

Из общения с Г.В. Вейрихом, работавшим штаб-лекарем прибывающих на Амур войск в конце 50-х годов XIX века, он узнал, что сифилис существовал среди инородцев и до прихода русских, но встречался очень редко, как правило, поражая членов отдельных семей. Предположительно эта инфекция появилась из-за связей с китайскими чиновниками и купцами, приезжавшими на Амур для взимания подати и торговли.

Процесс присоединения Приамурья (1850–1860) был в самом разгаре, а это значит, что в регион прибывали военнослужащие, казаки подразделения из Забайкалья, вслед за ними потянулись переселенцы из разных областей Российской Империи. Всё это приводило к изменению популяции возбудителей инфекционных заболеваний в регионе. *«На моих глазах началась и развилась наша колонизация приамурской стороны; обстоятельства службы позволили мне лично и коротко ознакомиться со всею этою страной, на всем протяжении, и иметь в руках необходимые статистические (официальные) данные»* [10].

Заболеваемость сифилисом в Приамурье Э.Ф. Шперк сопоставляет с периодами колонизации этого региона. Он выделяет первый период, когда был характерен преимущественно бы-

товой путь передачи инфекции — 1855–1861 гг., второй — переходный период 1861–1865 гг., когда стали изредка появлялись случаи первичного сифилиса (шанкра), а с 1865 г. по наблюдению врача количество больных с бытовым и половым путями передачи стало встречаться одинаково часто.

В 1855–1859 гг. пришлое население составляли исключительно военнослужащие регулярных войск — служащие морских экипажей и линейных батальонов сухопутных войск. Их уклад жизни Э.Ф. Шперк называет «бывуачным». Помимо защиты границ, военнослужащие выполняли работы по строительству, прокладыванию дорог и др. Чины флотских экипажей и линейных батальонов, чиновники, купцы воспринимали своё нахождение в области как временное, а это означает, что только единицы приезжали с жёнами и семьями. Соотношение мужского и женского населения в гарнизонах в начале колонизации составляло 1 женщину на 30–40 мужчин. Дефицит женского населения сохранялся достаточно долго, в городах он был менее выражен. Так, к примеру, в Николаевске в 1866 г. это соотношение составляло 1:5, а на некоторых заставах 1:10 (табл. 4, 5). Эта ситуация влияла на развитие проституции, которой занимались жёны нижних чинов и поселенцев.

Начиная с 1858 г., в связи с формированием Амурского казачьего полка на Амур вы-

Таблица 4. Население Николаевска по сословиям в 1866 г. (Медико-топографический сборник. СПб. 1870.) [10]

Сословие	Мужчины	Женщины
Дворяне	182	131
Духовное сословие	13	7
Мещане	100	20
Сельские обыватели	35	21
Воинские чины	3108	300
Находящиеся в бессрочном отпуске и отставные	123	47
Иностранцы	36	22
Ссылные (каторжные и поселенцы)	341	229
Дети	85	45
Всего	4023	822 (20,4%)

нужденно направилось более оседлое население — забайкальские казаки с семьями. К тому периоду ассимилировавшие с бурятами и перенявшие во многом их образ жизни, это были не земледельцы, а охотники и скотоводы. Их женщины не обладали навыками крестьянской работы — выращивать овощи на огороде, ткать и прясть. *«Въ этомъ бѣдномъ населеніи есть свой взглядъ на дѣвушку, вынесенный изъ Забайкалья; о ней говорятъ: «пусть погуляетъ, пока молода»* [10]. Станицы были крайне бедны, поэтому в тех из них, что были расположены ближе к портовым городам, торговым путям, стала развиваться проституция «на вывоз».

И третий период плановой колонизации с осени 1865 г., по определению Э.Ф. Шперка, — период миграции в округи крестьян из внутренних губерний России: Воронежской, Самарской, Тамбовской, Вятской, Пермской и Енисейской. Крестьяне-переселенцы добирались до Амурских берегов в среднем 2 года (от 1,5 до 3 лет) сухопутным путём, прибывая где-то по 800 человек в год. И только после открытия паромного сообщения Одесса–Владивосток в 1869 г. это время сократилось до 30–45 дней.

Инфицирование сифилисом крестьян-переселенцев, воинских чинов и ссыльных зачастую происходило в пути. За время следования шанкр подживал, и по прибытии к месту назначения вскоре проявлялись признаки вторичного сифилиса. Статистические данные Николаевского морского госпиталя демонстрируют преобладание вторичных форм над свежим сифилисом (табл. 6) [10].

Давая оценку терапевтических мер, направленных на борьбу с инфекцией, Э.Ф. Шперк

Таблица 5. Население гарнизонов в 1866 г. (Медико-топографический сборник. СПб. 1870.) [10]

Название гарнизона	Мужчины	Женщины
На посту Чныррах (12 вёрст от Николаевска)	1203	137
На посту Мариинском (300 вёрст от Николаевска)	1427	185

Таблица 6. Количество больных, пролеченных в Николаевском морском госпитале. (Медико-топографический сборник. СПб. 1870.) [10]

Период	С конституционным сифилисом	С шанкром	Всего
С 1.11.1861 по 1.11.1862	57	6	63
С 1.11.1862 по 1.11.1863	97	9	106
С 1.11.1863 по 1.11.1864	71	7	78
С 1.11.1864 по 1.11.1865	42	8	50

указывает на острую нехватку врачей на всей территории Восточной Сибири, обращая внимание на то обстоятельство, что некоторые округа по 10 лет и более оставались без врача. Встретить больного сифилисом, когда-либо получавшего лечение, можно только в тех местностях, где находится госпиталь или лазарет линейных батальонов или морских подразделений.

Э.Ф. Шперку приходилось сталкиваться с токсическими осложнениями окулирования киноварью, которое проводили фельдшеры, не имея других способов лечения. Дефицит медикаментов и перевязочного материала восполнялся из разных источников. Любопытный факт есть в отчёте Охотского земского управления за 1860 г.: охотский купец 2-й гильдии Фёдор Бушуев пожертвовал 200 аршин холста для пошива белья для бедных пациентов врача Э.Ф. Шперка [11].

В выводах об эффективности лечебных мероприятий Э.Ф. Шперк заблуждается, предлагая «принимать в лечебницы больных с более заразительными и лёгкими формами, хорошо поддающимися лечению: *pustula mukosa, ulcera facium et narium exanthemata pustulosa*, шанкр, триппер и все поверхностные сифилиды. И не принимать больных с редкими, незаразительными и в то же время неизлечимыми формами, как то бугорки, уплотнение подкожной клетчатки, поражение костей и суставов и др., мотивируя тем, что положительный результат

лечения повысит веру населения в эффективность медицинской помощи, и больные не будут скрывать свою болезнь».

Собственно говоря, Э.Ф. Шперк предлагал лечить сифилис и другие кожные заболевания и не браться за лечение третичных форм сифилиса и проказы.

Для организации лечебницы Э.Ф. Шперк выбрал Гижигу, исходя из того, что она находится в центре распространенности наиболее заразных и поверхностных форм, недалеко (250 вёрст) находятся Таватомские минеральные источники, вода которых эффективна для лечения кожных болезней, там более дешёвая оленина и лучшие собачьи упряжки, которые можно использовать для доставки больных. На Камчатке Э.Ф. Шперк предлагает для организации лечебницы выбрать одно из двух селений — Ключевское или Мильковское, находящиеся в эпицентре эпидемии сифилиса [1].

Из медико-полицейских мер применяли изоляцию больных. Меры эти проводили нерегулярно, то более, то менее энергично, а потому неэффективно, вызывая лишь недовольство как самих больных, так и членов их семей. Больных помещали в тесной тёмной юрте, за ними отсутствовали уход и лечение. Недостаток пищи, зловоние необработанных язв усугубляли течение заболевания. Иностранцы испытывали панический страх, всеми способами старались обмануть медика, чтобы не быть, по их мнению, похороненными заживо.

Проведение медико-полицейского контроля над проституцией на всей территории восточной Сибири затрудняло отсутствие публичных домов и процветание тайной проституции. Предложение Э.Ф. Шперка по оптимизации медико-полицейских мер заключалось в создании условий для прекращения передачи инфекции от больного здоровому: запретить вступление в брак больным и лечить людей, уже состоящих в браке, таким образом уменьшится количество случаев наследственной передачи инфекции [1]. И одной из главнейших задач по искоренению сифилиса и проказы врач считал улучшение гигиены быта населения, в частности введение белья и чистоплотности.

В 1863 г., получив разрешение об отпуске, Э.Ф. Шперк защитил диссертацию «Медико-топографические замечания о сифилисе в Северо-восточной Сибири, называемом там “проказою”» на звание доктора медицины в Медико-хирургической академии Санкт-Петербурга.

Таким образом, работая по направлению Министерства внутренних дел врачом

в северо-восточных округах Восточной Сибири, Э.Ф. Шперк активно изучал природу и распространение сифилиса и проказы, как в географической, так и в популяционной совокупности среди военных, переселенцев и коренного населения. Помимо работы в округах Приморской и Амурской областей, Якутске, ему удалось провести анализ скорбных листов в Якутской городской больнице. Впервые он составил статистические обобщения случаев распространения сифилиса и проказы с учётом территории проживания, пола, сословия, соотношения различных форм сифилиса, клинической картины проявления. Данный подход положил начало становлению медико-топографических исследований распространения заразных болезней в северных и восточных округах Восточно-Сибирской губернии. Впервые появилась систематизация количества заболевших и умерших, что стало основой анализа понимания путей распространения инфекций среди населения и применения мер медико-полицейского характера.

Участие авторов. Т.И.А., Т.В.Д. и О.Ю.С. — проведение исследования, сбор и анализ результатов; Г.М.Г. — руководство работой.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шперк Э.Ф. *Медико-топографические замечания о сифилисе в Северо-восточной Сибири, называемом там проказою*. Дисс., сост. обл. врачом Амур. обл., Вост. Сибири, лекарем Эдуардом Шперк, для получения степ. д-ра мед. (с прил. карты Сибири). СПб.: Тип. духов. журн. «Странник»; 1863. 2, IV, 62 с., 2 л. табл., карт.; 24. https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_003566831/ (дата обращения: 20.05.2022). [Shperk E.F. *Mediko-topograficheskie zametchaniya o sifilise v Severo-vostochnoy Sibiri, nazyvaemom tam prokazoyu*. (Medical and topographical remarks on syphilis in North-Eastern Siberia, called leprosy there.) Dis., sost. obl. vrachom Amur. obl., Vost. Sibiri, lekarem Eduardom Shperk, dlya polucheniya step. d-ra med. (S pril. karty Sibiri). Sankt-Peterburg: Tip. dukhov. zhurn. “Strannik”; 1863. 2, IV, 62 p., 2 l. tabl., kart.; 24. https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_003566831/ (access date: 20.05.2022). (In Russ.)]
2. Штюмер К.Л. Сифилис в санитарном отношении. В прил.: *Указатель иностранной и русской литературы по сифилидологии. 1886–1890 гг.* СПб.: Паровая скоропеч. П.О. Яблонского. 1890;94(CXV):25. <https://search.rsl.ru/ru/record/01003628100> (дата обращения 20.05.2022). [Shtyurmer K.L. Syphilis in sanitary terms. In: *Pril. Ukazatel' inostrannoy i russkoy literatury po sifilidologii. 1886–1890 gg.* (Index of foreign and Rus-

sian literature on syphilidology. 1886–1890.) SPb.: Parovaya skoropech. PO Yablonskogo. 1890;94(CXV):25. <https://search.rsl.ru/ru/record/01003628100> (access date: 20.05.2022). (In Russ.)]

3. Российский государственный исторический архив Дальнего Востока. *Рапорт военного губернатора Приморской области императору. Годовой отчёт за 1860 год.* Ф. 87. Оп. 1. Д. 81. Л. 116–143. [Rossiyskiy gosudarstvennyy istoricheskiy arkhiv Dal'nego Vostoka. *Raport voennogo gubernatora Primorskoj oblasti imperatoru. Godovoy otchet za 1860 god.* (Russian State Historical Archive of the Far East. Report of the military governor of the Primorsky region to the emperor. Annual report for 1860.) F. 87. Op. 1. D. 81. L. 116–143. (In Russ.)]

4. Российский государственный исторический архив Дальнего Востока. *Отчёт Гижигинского земского Управления приморскому военному губернатору за 1860 год.* Ф. 87. Оп. 1. Д. 81. Л. 24–31. [Rossiyskiy gosudarstvennyy istoricheskiy arkhiv Dal'nego Vostoka. *Otchyot Gizhiginskogo zemskogo Upravleniya primorskemu voennomu gubernatoru za 1860 god.* (Russian State Historical Archive of the Far East. Report of the Gizhigin Zemstvo Administration to the Primorye Military Governor for 1860.) F. 87. Op. 1. D. 81. L. 24–31. (In Russ.)]

5. Российский государственный исторический архив Дальнего Востока. *Отчёт Охотского земского управления о состоянии округа за 1861 год приморскому г-гу. (составлен 22 июня 1862 г. №228).* Ф. 87. Оп. 1. Д. 83. Л. 2–14 об. [Rossiyskiy gosudarstvennyy istoricheskiy arkhiv Dal'nego Vostoka. *Otchyot Okhotskogo zemskogo upravleniya o sostoyanii okruga za 1861 god primorskому g-gu. (sostavlenn 22 iyunya 1862 g. No. 228).* (Russian State Historical Archive of the Far East. Report of the Okhotsk zemstvo administration on the state of the district for 1861 to the seaside town. (composed on June 22, 1862 g. No. 228).) F. 87. Op. 1. D. 83. L. 2–14 ob. (In Russ.)]

6. Шперк Э.Ф. *Ответ д-ру Соколову на его замечания о сходстве сифилиса в Березовском крае и Северо-Восточной Сибири.* Д-ра мед. Э. Шперка. Б.м.: б.и., XIX в. с. 194–216. [Shperk E.F. *Reply to Dr. Sokolov on his remarks about the similarity of syphilis in the Berezovsky Territory and North-Eastern Siberia.* D-ra med. E. Shperka. B.m.: b.i., XIX v. p. 194–216. (In Russ.)]

7. Шперк Э.Ф. (некролог). *Всемирная иллюстрация: журнал.* 1894;51(1321):346–347. [Shperk E.F. (nekrolog). *Vsemirnaya illyustratsiya: zhurnal.* 1894;51(1321):346–347. (In Russ.)]

8. Шперк Э.Ф. История распространения цынги в Приморской, Амурской и отчасти Якутской областях. *Медико-топографический сборник.* СПб. 1870;1:35–62. [Shperk E.F. The history of the spread of scurvy in the Primorsky, Amur and partly Yakut regions. *Mediko-topograficheskiy sbornik.* SPb. 1870;1:35–62. (In Russ.)]

9. Sperk L. *Oeuvres complètes du D-r Edouard Léonard Sperk. Syphilis, Prostitution, études médicales diverses, avec une préface du D-r Lanceraux etc.* 1896;1:764. [Sperk L. *Complete Works of Dr. Edouard Leonard Sperk. Syphilis, Prostitution, various medical studies, with a preface by Dr. Lanceraux etc.* 1896;1:764. (In French.)]

10. Шперк Э.Ф. История распространения сифилиса в Приамурской стране. *Медико-топографический сборник.* СПб. 1870;1:63–94. [Shperk E.F. The history of the spread of syphilis in the Amur country. *Mediko-topograficheskiy sbornik.* SPb. 1870;1:63–94. (In Russ.)]

11. Российский государственный исторический архив Дальнего Востока. *Отчёт Охотского земского управления за 1860 год.* Ф. 87. Оп. 1. Д. 81. Л. 41–45 об. [Rossiyskiy gosudarstvennyy istoricheskiy arkhiv Dal'nego Vostoka. *Otchyot Ohotskogo zemskogo upravleniya za 1860 god.* (Russian State Historical Archive of the Far East. Report of the Okhotsk zemstvo administration for 1860.) F. 87. Op. 1. D. 81. L. 41–45 ob. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Гайдаров Гайдар Мамедович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России, г. Иркутск, Россия; irkafoz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1090-9480>

Алексеевская Татьяна Иннокентьевна, докт. мед. наук, проф., каф. общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России, г. Иркутск, Россия; alexeevskaya9@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4971-3442>

Демидова Татьяна Викторовна, зав. каф., каф. теории и практики сестринского дела, ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России, г. Иркутск, Россия; tatjanademidova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3356-3662>

Софронов Олег Юрьевич, ассистент, каф. общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России, г. Иркутск, Россия; olegurevic@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-6401>

Author details

Gaidar M. Gaidarov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart. of Public Health, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; irkafoz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1090-9480>

Tatyana I. Alekseevskaya, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Public Health, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; alexeevskaya9@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4971-3442>

Tatyana V. Demidova, Head of Depart. of Theory and Practice of Nursing, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; tatjanademidova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3356-3662>

Oleg Yu. Sofronov, Assist., Depart. of Public Health, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; olegurevic@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-6401>

DOI: 10.17816/KMJ2022-897

Предотвращают ли антикоагулянты образование тромбов у людей, госпитализированных с COVID-19? (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 «Предотвращают ли антикоагулянты образование тромбов у людей, госпитализированных с COVID-19?» Оригинальная публикация: Flumignan RLG, Civile VT, Tinôco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Matar CF, Tendal B, Trevisani VFM, Atallah ÁN, Nakano LCU. Anticoagulants for people hospitalized with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Issue 3. Art. No.: CD013739. DOI: 10.1002/14651858.CD013739.pub2.

Anticoagulants for people hospitalized with COVID-19 (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: Flumignan RLG, Civile VT, Tinôco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Matar CF, Tendal B, Trevisani VFM, Atallah ÁN, Nakano LCU. Anticoagulants for people hospitalized with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Issue 3. Art. No.: CD013739. DOI: 10.1002/14651858.CD013739.pub2.

Ключевые сообщения

Высокие дозы лекарств, «разжижающих кровь», мало или совсем не влияют на частоту смертей и увеличивают частоту малых кровотечений по сравнению с низкими дозами у лиц, госпитализированных с COVID-19. Использование «разжижителей» крови (антикоагулянтов) по сравнению с их неиспользованием может уменьшить частоту смертей.

Вполне вероятно, что новые исследования не изменят доказательства о влиянии разных доз лекарств, «разжижающих кровь», на частоту смертей и малые кровотечения. Всё ещё необходимы исследования высокого качества для анализа необходимости дополнительной респираторной поддержки, использования лекарств, «разжижающих кровь», по сравнению с их неиспользованием, сравнения различных «разжижающих кровь» средств и их использования в течение длительного времени.

Что такое COVID-19?

COVID-19 обычно поражает лёгкие и дыхательные пути, однако, помимо респираторных проблем, около 16% людей, госпитализированных с COVID-19, имеют проблемы с кровью и кровеносными сосудами, что приводит к образованию кровяных сгустков (тромбов) в артериях, венах и лёгких. Почти у половины людей с тяжёлой формой COVID-19 в отделениях интен-

сивной терапии могут формироваться сгустки крови в венах или артериях.

Что такое «разжижители» крови?

«Разжижители» крови — это лекарства, которые предотвращают образование опасных тромбов (тромбоз глубоких вен). Однако они могут вызвать нежелательные эффекты, такие как кровотечение. Некоторые руководства рекомендуют давать «разжижители» крови при первом же поступлении людей с COVID-19 в больницу, чтобы предотвратить образование тромбов, а не ждать, пока появятся сгустки (тромбы), после чего лечить их с помощью «разжижителей» крови.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели узнать, уменьшает ли профилактическое применение «разжижителей» крови у людей, госпитализированных с COVID-19, число смертельных случаев по сравнению с людьми, которые их не получали или получали плацебо (идентичное на вид лечение, но без активного вещества). Мы также хотели узнать, нуждаются ли эти люди в меньшей поддержке дыхания, образовались ли у них всё-таки тромбы, были ли у них кровотечения и были ли у них другие нежелательные явления.

Что мы сделали?

Мы провели поиск на предмет исследований,

в которых оценивали «разжижители» крови, применяемые у людей, госпитализированных с COVID-19, для предотвращения образования тромбов. Исследования могли быть любого дизайна, лишь бы в них сравнивали один «разжижитель» крови с другим «разжижителем» крови или с отсутствием лечения, или с плацебо (пустышка). Исследования могли быть проведены в любой точке мира, а их участники могли быть любого возраста, лишь бы они находились в больнице с подтверждённым заболеванием COVID-19. Мы объединили результаты в тех случаях, когда это было уместно.

Что мы обнаружили?

Мы включили 7 исследований с участием 16 185 человек, госпитализированных с COVID-19 в отделения интенсивной терапии, больничные палаты или отделения неотложной помощи. Исследования были проведены в Бразилии (2), Иране (1), Италии (1) и США (1), а в 2 исследованиях участвовали представители более чем одной страны. Возраст людей, участвовавших в исследованиях, составлял от 55 до 68 лет. Исследования длились от 15 до 90 дней, в их результатах были представлены данные о смертях, кровотечениях, образовании тромбов, продолжительности пребывания в больнице и нежелательных эффектах. Было мало или совсем не было данных о потребности в респираторной поддержке (помощи при дыхании), смертях, связанных с COVID-19, и качестве жизни.

Более высокая доза лекарств, «разжижающих кровь», по сравнению с более низкой дозой (4 исследования, 4647 человек). У людей, получавших более высокие дозы разжижающих кровь средств по сравнению с более низкими, разница в частоте смертей практически отсутствовала. Однако люди, принимавшие более высокие дозы, чаще сталкивались с малыми кровотечениями по сравнению с теми, кто принимал более низкие дозы. У людей, получавших более высокие дозы разжижающих кровь средств, могло быть меньше случаев эмболии лёгочной артерии (тромб в лёгких или кровеносном сосуде, ведущем к лёгким), несколько больше случаев больших (более тяжёлых) кровотечений и, вероятно, было мало или не было совсем разницы в продолжительности пребывания в больнице по сравнению с теми, кто получал более низкие дозы разжижающих кровь средств. У людей, получавших более высокие дозы разжижающих кровь средств, было мало или не было совсем разницы в частоте тромбоза глубоких вен и других нежелательных явлений

по сравнению с теми, кто получал более низкие дозы разжижающих кровь средств.

«Разжижители» крови по сравнению с отсутствием лечения (3 исследования, 11 538 человек). Среди лиц, получивших разжижающие кровь средства, была более низкая частота смертей по сравнению с теми, кто их не получал, но эти доказательства являются крайне неопределёнными.

Каковы ограничения этих доказательств?

Мы совершенно уверены, что более высокие дозы разжижающих кровь средств не изменяют риск смерти, но увеличивают риск кровотечения у людей, госпитализированных с COVID-19.

Хотя наша уверенность в доказательствах очень ограничена, люди, получающие средства, разжижающие кровь, могут иметь более низкую частоту смертей по сравнению с теми, кто их не получил.

Что будет дальше?

В результате проведённого поиска было обнаружено 62 текущих исследований с участием 35 470 человек. Мы планируем добавлять результаты этих исследований в наш обзор, когда они будут опубликованы.

Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны по состоянию на 14 апреля 2021 г.

Заметки по переводу

Перевод: Зиганшин Айрат Усманович. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. 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 по адресу: cochranerussia@gmail.com.

Обзор следует цитировать таким образом

Flumignan RLG, Civile VT, Tinôco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Matar CF, Tendal B, Trevisani VFM, Atallah ÁN, Nakano LCU. Anticoagulants for people hospitalized with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022. Issue 3. Art. No.: CD013739. DOI: 10.1002/14651858.CD013739.pub2.

Ссылки

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35244208/>
https://www.cochrane.org/ru/CD013739/EMERG_pre-dotvrashchayut-li-razzhizhiteli-krovi-antikoagulyanty-obrazovanie-trombov-u-lyudey

Опубликовано с разрешения правообладателя
John Wiley & Sons, Ltd

УДК 61 (091): 61(092): 615

Рецензия на книгу В.И. Бородулина с соавторами «Клиника внутренних болезней в СССР. История в лицах»

В конце прошлого года увидел свет заключительный второй том книги В.И. Бородулина с соавторами о развитии терапевтической клиники в Российской империи царской и советской эпох [1]. Это, не побоюсь обвинений в преувеличении, важнейшее событие: завершён капитальный (грандиозный) труд в области истории отечественной медицины, о чём убедительно, с моей точки зрения, свидетельствуют следующие три положения.

Во-первых, эта книга венчает научное творчество ведущего автора, посвящённое истории клинической медицины, получившей отражение в семи предыдущих печатных трудах (монографиях, лекциях) [2–8]. Фактически современный читатель (не только учёные и практики-клиницисты, преподаватели истории медицины, историки, но и широкие круги интересующихся прошлым своего отечества) получил адекватное представление о путях развития российской клинической медицины в предыдущих двух столетиях.

Во-вторых, современное представление не означает переписывание истории в угоду текущей политической ситуации (как это не раз было в прошлом). Просто нельзя забывать о другой исторической реальности. Труды, опубликованные в советское время (особенно в эпоху сталинизма), с одной стороны, подвергались строжайшей цензуре и зачастую, как справедливо подчёркивают авторы, были «во власти марксистских идеологических догматов и политических установок режима». Другими словами, советские публикации, как правило, недостоверно отражали закономерности и особенности развития исторического процесса, в том числе и клинической медицины. В трудах В.И. Бородулина, в том числе в рецензируемой книге, представлено научно обоснованное (выверенное) изложение развития отечественной клиники внутренних болезней в Российской империи царской и советской эпох. В этом, по моему глубоко убеждению, — самое главное, неоспоримое значение рецензируемой книги.

В-третьих, не менее важно методологическое значение настоящей книги. Исследование развития отечественной терапевтической клиники проведено с позиции сравнительно молодого, сформировавшегося в последней трети

XX века историографического направления — социальной истории медицины. Главное требование такого подхода — изучать исторические пути медицинской деятельности с учётом воздействия всего комплекса социально-экономических факторов жизни общества той или иной эпохи. Авторы выбрали одну из методик указанного подхода — акцент на выдающиеся личности в исследуемой области медицины. Представленные в книге материалы убеждают в высокой результативности этой методики: особенности и результаты деятельности выбранных персонажей тесно коррелируют с положительными и отрицательными сторонами времени, в котором им пришлось жить и творить.

Кратко говоря о построении книги, укажу, что она состоит из двух частей (терапевтическая клиника в СССР: 1920-е — первая половина 1950-х годов; вторая половина 1950-х — 1970-е годы). Всего проанализированы, с привлечением широкого спектра архивных и литературных источников, жизнь и творчество более 40 выдающихся терапевтов России.

Думаю, что для читателей «Казанского медицинского журнала» особый интерес должно представлять творчество учёных, связанных с медицинским факультетом Казанского университета, Казанским медицинским институтом и Казанским институтом усовершенствования врачей. Таковыми оказались профессора С.С. Зимницкий, Р.А. Лурия, М.Н. Чебоксаров и Н.К. Горяев. Не скрою, как выпускнику Казанского медицинского института и человеку, занимающемуся в начале своей научной карьеры изучением истории казанской терапевтической школы, мне бы очень хотелось увидеть в книге биографии и других выдающихся казанских терапевтов. С высокой вероятностью подобное желание возникнет и у читателей из других провинциальных терапевтических центров. Однако это — не упрек В.И. Бородулину, его выбор был продиктован многолетним плодотворным изучением развития клиники внутренних болезней в России. А это, хотелось бы думать, послужит толчком (пусковым механизмом) для изучения развития клинической медицины в российских регионах с использованием современной методологии историко-медицинских исследований, весьма

убедительно продемонстрированной в рецензируемой книге.

Заклячая рецензию, хотел выразить следующие пожелания. Тираж книги недопустимо мал — всего 250 экземпляров (это не упрёк, а возможности авторского коллектива). По этой причине крайне важно, чтобы хотя бы один её экземпляр попал в библиотеку медицинского вуза и центральную медицинскую библиотеку региона. Владимиру Иосифовичу Бородулину пожелаю и на десятом десятке жизни радовать профессионалов и любителей истории новыми научными публикациями. Настоятельно рекомендую прочесть (изучить) книгу людям, интересующимся историей своего отечества, но прежде всего, преподавателям клинических дисциплин и курса истории медицины, а также и студентам, которым так не хватает ныне гуманитарной составляющей в их образовании.

Валерий Юрьевич Альбицкий (Москва)

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин В.И., Банзельюк Е.Н., Поддубный М.В., Тополянский А.В. *Клиника внутренних болезней в СССР. История в лицах*. М.: М-Принт; 2021. 348 с. [Borodulin VI, Banzelyuk EN, Poddubnyy MV, Topolyanskiy AV. *Klinika vnutrennikh bolezney v SSSR. Istoriya v litsakh*. (Clinic of internal diseases in the USSR. History in faces.) М.: М-Print; 2021. 348 p. (In Russ.)]
2. Бородулин В.И. *Очерки истории отечественной кардиологии*. М.: Медицина; 1988. 304 с. [Borodulin VI. *Ocherki istorii otechestvennoy kardiologii*. (Essays on the history of domestic cardiology.) М.: Meditsina; 1988. 304 p. (In Russ.)]
3. Бородулин В.И. *История клинической медицины от истоков до середины 19 века*. Лекции. М.: Медицина; 2008. 178 с. [Borodulin VI. *Istoriya klinicheskoy meditsiny ot istokov do serediny 19 veka*. Leksii. (History of clinical medicine from its origins to the middle of the 19th century. Lectures.) М.: Meditsina; 2008. 178 p. (In Russ.)]
4. Бородулин В.И. *История медицины России. Клиника внутренних болезней во второй половине XIX — первой половине XX века*. Цикл лекций. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 189 с. [Borodulin VI. *Istoriya meditsiny Rossii. Klinika vnutrennikh bolezney vo vtoroy polovine XIX — pervoy polovine XX veka*. Tsikl lektsiy. (History of medicine in Russia. Clinic of internal diseases in the second half of the XIX — the first half of the XX century. Cycle of lectures.) М.: MEDpress-inform; 2011. 189 p. (In Russ.)]
5. Бородулин В.И., Сорокина Т.С., Тополянский А.В. *Клиническая медицина в двадцатом веке. Очерки истории*. М.: РУДН; 2012. 382 с. [Borodulin VI, Sorokina TS, Topolyanskiy AV. *Klinicheskaya meditsina v dvadtsatom veke. Ocherki istorii*. (Clinical medicine in the twentieth century. History essays.) М.: RUDN; 2012. 382 p. (In Russ.)]
6. Бородулин В.И., Тополянский А.В. *Московские терапевтические школы. 20-е — 40-е годы 20 века*. М.: НИИ истории медицины РАМН; 2013. 181 с. [Borodulin VI, Topolyanskiy AV. *Moskovskie terapevticheskie shkoly. 20-e — 40-e gody 20 veka*. (Moscow therapeutic schools. 20s — 40s of the 20th century.) М.: NII istorii meditsiny RAMN; 2013. 181 p. (In Russ.)]
7. Бородулин В.И. *Клиническая медицина от истоков до 20-го века*. М.: РОИМ; 2015. 504 с. [Borodulin VI. *Klinicheskaya meditsina ot istokov do 20-go veka*. (Clinical medicine from its origins to the 20th century.) М.: ROIM; 2015. 504 p. (In Russ.)]
8. Бородулин В.И., Банзельюк Е.Н., Поддубный М.В., Тополянский А.В. *Клиника внутренних болезней в Российской империи. История в лицах*. М.: М-Принт; 2020. 336 с. [Borodulin VI, Banzelyuk EN, Poddubnyy MV, Topolyanskiy AV. *Klinika vnutrennikh bolezney v Rossiyskoy imperii. Istoriya v litsakh*. (Clinic of internal diseases in the Russian Empire. History in faces.) М.: М-Print; 2020. 336 p. (In Russ.)]

Случай *situs viscerum inversus*

К.М. Яхонтов

2. Случай *situs viscerum inversus*.

Н. М. Яхонтовъ.

Приводя въ порядок научный музей Анатомическаго Института, я встрѣтилъ препараты съ обратнымъ переимчивеніемъ внутреннихъ грудной и брюшной полости. Органы въ немъ были выпрепарованы, сосуды (артеріи и вены) индигированы и также отчасти отпрепарованы.

Такъ какъ такіе случаи уродства сравнительно рѣдки, а данный случай не былъ описанъ, то описаніе его я и рѣшилъ сдѣлать въ данной очеркѣ, чтобы завести его тамъ самымъ въ научную литературу.

Описаніе состоитъ изъ слѣдующаго.

Грудная полость. Продольная ось сердца направлена слѣва направо. Верхушка лежитъ въ правой половинѣ грудной кѣтки. По отношенію къ срединной плоскости тѣла, проводимой въ данномъ случаѣ соотвѣтственно позвоночнику, такъ какъ передняя стѣнка туловища удалена, большая часть сердца лежитъ справа отъ срединной линіи. Правое предсердіе находится слѣва и спереди, лѣвое предсердіе—справа и сзади. Лѣвый желудочекъ находится справа, правый желудочекъ—слѣва. Легочная артерія, выйдя изъ правого желудочка, изгибается направо. Аорта, выйдя изъ лѣваго желудочка, своей дугой перегибается направо и пережимается черезъ корень праваго легкаго.

Отъ дуги аорты, начиная слѣва, идутъ: а. аорты, изгибающаяся на а. carotis sinistra и а. subclavia sinistra, а. carotis com. dextra и а. subclavia dextra. Въ лѣвое предсердіепадаютъ пять легочныхъ венъ, въ правое предсердіе—v. cava inferior и v. cava superior, идущая въ лѣвой половинѣ грудной полости. Аорта descendens идетъ по правой сторонѣ позвоночника.

Дугу аорты отгибаетъ п. recurrens праваго блуждающаго нерва. V. azigos идетъ по лѣвой сторонѣ позвоночника и пережимается черезъ лѣвый бронхъ.

Аннотация

Настоящая публикация является перепечатыванием статьи доц. К.М. Яхонтова «Случай *situs viscerum inversus*», опубликованной в «Казанском медицинском журнале» в 1915 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: Яхонтов К.М. Случай *situs viscerum inversus*. *Казанский медицинский журнал*. 1915;15(4–6):208–210. DOI: 10.17816/kazmj48934.

Abstract

This publication is a reprint of an article by Assoc. Prof. K.M. Yakhontov “A case of *situs viscerum inversus*”, published in the Kazan Medical Journal in 1915. 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: Yakhontov KM. A case of *situs viscerum inversus*. *Kazan Medical Journal*. 1915;15(4–6): 208–210. DOI: 10.17816/kazmj48934.

2. Случай situs viscerum inversus.

Н. М. Я х о н т о в ъ.

Приводя въ порядокъ научный музей Анатомическаго Института, я встрѣтилъ препаратъ съ обратнымъ перемѣщеніемъ внутреннихъ грудной и брюшной полости. Органы въ немъ были выпрепарованы, сосуды (артеріи и вены) инъецированы и также отчасти отпрепарованы.

Такъ какъ такіе случаи уродства сравнительно рѣдки, а данный случай не былъ описанъ, то описаніе его я и рѣшилъ сдѣлать въ данномъ очеркѣ, чтобы занести его тѣмъ самымъ въ научную литературу.

Описаніе сводится къ слѣдующему.

Грудная полость. Продольная ось сердца направлена слѣва направо. Верхушка лежитъ въ правой половинѣ грудной кѣтки. По отношенію къ срединной плоскости тѣла, проводимой въ данномъ случаѣ соотвѣтственно позвоночнику, такъ какъ передняя стѣнка туловища удалена, большая часть сердца лежитъ справа отъ средней линіи. Правое предсердіе находится слѣва и спереди, лѣвое предсердіе—справа и сзади. Лѣвый желудочекъ находится справа, правый желудочекъ—слѣва. Легочная артерія, выйдя изъ праваго желудочка, загибается направо. Аорта, выйдя изъ лѣваго желудочка, своей дугой перегибается вправо и перекидывается черезъ корень праваго легкаго.

Отъ дуги аорты, начиная слѣва, идутъ: а. аорума, дѣлящаяся на а. carotis sinistra и а. subclavia sinistra, а. carotis com. dextra и а. subclavia dextra. Въ лѣвое предсердіе впадаютъ пять легочныхъ венъ, въ правое предсердіе—v. cava inferior и v. cava superior, идущая въ лѣвой половинѣ грудной полости. Aorta descendens идетъ по правой сторонѣ позвоночника.

Дугу аорты огибаютъ n. resurgens праваго блуждающаго нерва. V. azugos идетъ по лѣвой сторонѣ позвоночника и перекидывается черезъ лѣвый бронхъ.

Каждое легкое состоитъ изъ двухъ долей, но легочныхъ венъ пять: три отъ лѣваго легкаго и двѣ отъ праваго. Правое легкое на своемъ медиальномъ краѣ имѣетъ сердечную вырѣзку.

Брюшная полость. Лѣвый куполъ діафрагмы выше, чѣмъ правый. Печень лежитъ въ лѣвомъ подреберьи: лѣвая доля ея больше, чѣмъ правая, которая своимъ тонкимъ краемъ заходитъ и въ эпигастрій. Селезенка находится въ правомъ подреберьи. Желудокъ большой кривизной своей обращенъ внизъ и вправо, малой кривизной—вверхъ и лѣво. *Pylorus* и *duodenum* находятся слѣва, переходъ въ тощую кишку—справа. Головка поджелудочной железы находится слѣва, а хвостъ—справа. Корень брыжейки тонкихъ кишекъ направленъ справа налѣво. Конецъ подвздошной кишки впадаетъ въ толстую слѣва. Соединъ находится въ лѣвой подвздошной впадинѣ. Червеобразный отростокъ свободно свѣшивается внизъ. *Flexura coli sinistra* болѣе рѣзко выражена, чѣмъ *flexura dextra* (слѣд., не такъ, какъ бы слѣдовало въ зависимости отъ печени). *Flexura sigmoidea* находится справа. Корень ея брыжейки направленъ справа налѣво. Дальше, нормально уже лежитъ *rectum* и органы малаго таза. Почки лежатъ на своемъ обычномъ мѣстѣ. Брюшная аорта идетъ по правой сторонѣ позвоночника. *V. cava inf.* располагается съ лѣвой стороны аорты. *A. coeliaca* отдаетъ *a. hepatica* въ лѣвую сторону, *a. lienalis*—въ правую. *A. mesent. super.* отходитъ съ лѣвой стороны отъ аорты, *a. mesent. infer.*—съ правой. Въ *lig. hepato-duodenale* *a. hepatica* лежитъ справа, *d. choledochus*—слѣва, *v. porta*, какъ обычно, позади. Перекидывается чрезъ аорту, идя впереди ея, правая почечная вена.

Какъ видно изъ описанія, здѣсь имѣется на лицо полное смѣщеніе въ противоположную сторону органовъ какъ грудной, такъ и брюшной полости; имѣется, слѣд., *situs viscerum inversus totalis s. universalis*, съ легкимъ отклоненіемъ въ двухъ пунктахъ: у одного легкаго нѣтъ третьей доли и слабо выражена *flexura coli dextra*.

Случай, подобный описанному мною, встрѣтился въ 1911 году проф. Н. А. Батуеву¹⁾ и былъ подробно имъ описанъ, съ указаніемъ частоты такихъ случаевъ и возможныхъ причинъ ихъ происхожденія.

Случай обратнаго положенія внутренностей встрѣчаются очень рѣдко. Такъ, проф. Батуеву такой случай на 3300 труповъ встрѣтился только первый разъ; въ Военно-Медиц. Академіи за 100

¹⁾ Н. А. Батуевъ. Анатомическій случай полного правильнаго обратнаго размѣщенія внутренностей (*situs viscerum inversus totalis regularis*) и причины происхожденія этой неправильности, въ связи съ механизмомъ нормальнаго размѣщенія. Русск. Врачъ 1912 № 25. См. также записки Академіи наукъ 1906.

последнихъ лѣтъ описаны только два такихъ случая. Въ послѣдніе годы, благодаря рентгеноскопії, такіе случаи стали діагностироваться чаще и клинически, прижизненно.

Изъ причинъ возникновенія такой неправильности въ расположеніи органовъ указываются главнымъ образомъ механическіе моменты, именно большое значеніе при этомъ имѣетъ печень, своимъ ростомъ вызывающая смѣщеніе органовъ въ ту или другую сторону. Въ извѣстное время эмбриональной жизни зародышъ дѣлаетъ поворотъ вокругъ своей продольной оси нормально въ лѣвую сторону и этой стороной ложится на соответствующую сторону желточного пузыря. Послѣдній, оказывая давленіе на лѣвую сторону зародыша и прежде всего на большую печень, отодвигаетъ ее вправо. Печень же, смѣщаясь направо, сдвигаетъ органы влѣво.

Если, въ силу невыясненныхъ ближайшихъ причинъ, зародышъ ляжетъ на желточный пузырь своей правой, а не лѣвой стороной, то печень сдвинется уже влѣво и вызоветъ смѣщеніе органовъ въ обратную сторону. Получится, слѣдовательно, *situs inversus*, прежде всего печени, затѣмъ сердца и верхняго отдѣла пищеварительнаго тракта (желудокъ и *duodenum*). Остается необъяснимымъ смѣщеніе въ обратную сторону нижней части кишечника (*coecum* и *flexura sigmoidea*), а также селезенки.

Указываютъ также какъ на причину смѣщенія печени, а за нею и другихъ органовъ, на неправильное развитіе сосудовъ печени, именно *venae omphalo-mesentericae* и *venae umbilicalis*.

Какую бы причину ни указывать для смѣщенія органовъ, очевидно, должна существовать какая то общая причина, какой то общій толчокъ, который въ ранней стадіи зародышевой жизни заставляетъ формирующіеся органы занимать строго опредѣленное мѣсто и который ставитъ одинъ органъ въ зависимость отъ другого. Если сила этого толчка почему либо будетъ извращена въ противоположную сторону, то весь комплексъ органовъ, какъ звенья одной цѣпи, принимаетъ также обратное положеніе, получается *situs inversus*. Причина перемѣщенія органовъ *in toto* кроется въ общности ихъ происхожденія и должна относиться къ самой ранней стадіи развитія, когда органы еще незначительны и тѣсно связаны другъ съ другомъ.

Очень правдоподобно такимъ общимъ толчкомъ, опредѣляющимъ положеніе органовъ, считать ранній поворотъ зародыша вокругъ его продольной оси и примыканіе имъ той или др. своей стороной къ стѣнкѣ желточного пузыря, что, м. б., и опредѣляетъ дальнѣйшее размѣщеніе органовъ въ грудной и брюшной полости.

