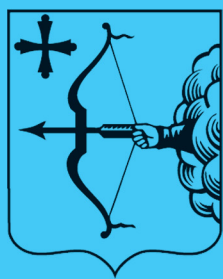


ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

2(66).2020

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор
Заместитель главного редактора
Заместитель главного редактора (научный редактор)
Ответственный секретарь

д.м.н., профессор Л.М. Железнов
д.м.н., профессор М.П. Разин
д.м.н., доцент Н.К. Мазина
д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Редакционная коллегия: В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; М.С. Григорович, д.м.н.; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; В.Б. Зайцев, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Е.Г. Ичитовкина, д.м.н.; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А.Е. Колосов, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю.В. Кудрявцева, д.м.н.; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; О.Г. Леванова, д.м.н.; С.В. Мальчикова, д.м.н.; Н.А. Никитин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; В.А. Разумный, д.м.н.; П.Г. Распутин, д.м.н.; Ж.Г. Симонова, д.м.н.; О.В. Симонова, д.м.н.; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; Е.О. Утенкова, д.м.н.; С.В. Хлыбова, д.м.н.; П.И. Цапок, д.м.н., профессор; Е.Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

Редакционный совет: Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор (Россия); В.П. Адашкевич, д.м.н., профессор (Белоруссия); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е.Х. Баринев, д.м.н., профессор (Россия); Л.Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р.А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А.Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); С.Ю. Косюга, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И.В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); Г.М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Белоруссия); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П.О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф.К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И.Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р.Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н.А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан).

Редакция журнала:

Заведующий редакцией
Переводчики

Е.И. Рыкова
Т.Б. Агалакова, к. фил. н., доцент
Н.В. Бушуева
О.М. Садыкова

Технический редактор

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: 70579.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Тел.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Факс: (8332) 64-07-34.

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Сетевая версия журнала в интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: www.kirovgma.ru по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

Подписано в печать: 21.05.2020.

Дата выхода: 2.06.2020.

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2020

© Обложка: Т.П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»

MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA
Academic and research magazine

| | |
|--------------------------------------|--|
| Editor-in-chief | L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor |
| Deputy chief editor | M.P. Razin, MD, DMSci., professor |
| Deputy chief editor (science editor) | N.K. Mazina, MD, DMSci., associate professor |
| Executive editor | N.A. Makarova, MD, DBSci., professor |

Editorial team: V.A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M.S. Grigorovich, MD, DMSci.; S.A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; V.B. Zaitsev, MD, DMSci., professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci., professor; E.G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A.G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A.E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu.V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O.G. Levanova, MD, DMSci.; S.V. Malchikova, MD, DMSci.; N.A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B.A. Petrov, MD, DMSci., professor; V.A. Razumny, MD, DMSci.; P.G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh.G. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Solov'ev, MD, DMSci., professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E.O. Utenkova, MD, DMSci.; S.V. Khlybova, MD, DMSci.; P.I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E.N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

Editorial board: T.G. Abdullin, MD, DMSci., professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I.O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovsky, MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov'ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov, MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.I. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

Newsletter staff:

| | |
|-----------------|--|
| Managing editor | E.I. Rykova |
| Translators | T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor N.V. Bushueva |

| | |
|--------|---------------|
| Editor | O.M. Sadykova |
|--------|---------------|

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia)

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media. Registry № ПИИ 77-12440 from 19.04.2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.

Publication index in unit catalogue "Russian Press": 70579.

The journal is included to the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Higher Certification Panel for publishing main scientific results of dissertations for PhD degree.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

Postal address of Publisher and Editorial office: 610998, 112, K. Marx Street, Kirov.

Tel.: (8332) 22-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34.

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website: www.kirovgma.ru by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

Signed to be printed: 21.05.2020.

Issue date: 2.06.2020.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|------------|
| КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА | 4 |
| Корнякова А.Р., Иванов К.М., Самойлов П.В., Чemezov С.В., Краснова Т.А. РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА И КАРДИИ ЖЕЛУДКА..... | 4 |
| Семакин А.С., Разин М.П., Минаев С.В., Аксельров М.А., Родионенко Е.И., Батуров М.А., Родионенко А.И., Смоленцев М.М., Игнатьев С.В. СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И МЕСТО ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ИХ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ..... | 9 |
| Иллек Я.Ю., Соловьёва Г.В., Тарасова Е.Ю., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Мищенко И.Ю., Рысева Л.Л., Леушина Н.П., Вязникова М.Л. ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ..... | 13 |
| Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г., Мухамедов В.В., Чебыкина Е.С., Вискова А.А., Сычков Н.А. ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ..... | 19 |
| ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА | 24 |
| Лызикова Ю.А. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА ЭНДОМЕТРИЯ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ 16S рРНК У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ..... | 24 |
| Руденко К.А., Тугуз А.Р. ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ С-819Т И С-592А ГЕНА IL-10 НА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ..... | 29 |
| Гордийчук С.Н., Томилова Е.А., Колпаков В.В., Лебедева К.А., Сенаторова О.В., Егорова Л.А. ПОКАЗАТЕЛИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СПОНТАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ..... | 33 |
| Емельянов А.С., Прошутин В.Л. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ, ОСНОВАННОЙ НА ИЗМЕНЕНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ..... | 38 |
| Пименов Е.В., Оборин В.А., Ивонин А.Г., Бутина Е.В., Макарова Н.А. О РОЛИ ЭРИТРОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЯДА ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ..... | 42 |
| Абасова А.К., Подлевских Т.С., Петров С.Б., Беляков В.А., Попова И.В., Токарев А.Н. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ ФЕТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА..... | 47 |
| Бахтин В.А., Русинов В.М., Янченко В.А., Патласов А.В. РОЛЬ И МЕСТО МИНИ-ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ЛАПАРОТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА..... | 50 |
| Долгова О.Б., Грехов И.А. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДНЫХ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ЭТАНОЛА ПРИ НЕСМЕРТЕЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ В ТКАНЯХ ТРУПА..... | 56 |
| Замалева Р.С., Черепанова Н.А., Юпатов Е.Ю., Зефирова Т.П. ВОЗМОЖНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА, ПУЛЬСАЦИОННОГО ИНДЕКСА МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ..... | 62 |
| Хорошева Е.Ю., Храмова Е.Б., Беляева Е.В., Тропина Е.Т., Лыкасов А.Г., Сахаров С.П. ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: МЕТАМОРФОЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ..... | 65 |
| Храмова Е.Б., Шайтарова А.В., Курочкина О.Н., Хорошева Е.Ю., Яковлева В.И., Степанова Л.Ю. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОПИТУИТАРИЗМА У ДЕТЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ..... | 70 |
| Частоедова Е.В., Истомина М.С., Злоказова М.В. УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ И СКЛОННОСТИ К РИСКУ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА (ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ)..... | 74 |
| Габидуллина Р.И., Нухбала Ф.Р., Смирнова Г.А. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS13328928 ГЕНА NEU2 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ..... | 79 |
| ОБЗОРЫ | 83 |
| Дворянский С.А., Емельянова Д.И. ОЖИРЕНИЕ И ЖЕНСКОЕ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 83 |
| Походенько-Чудакова И.О., Сурин А.В. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 87 |
| СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ | 94 |
| Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н., Мальчикова С.В. ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОГО ИНДЕКСА КОРОНАРНОГО КАЛЬЦИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У БЕССИМПТОМНОГО ПАЦИЕНТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ..... | 94 |
| Хорошева Е.Ю., Бекина Д.Д., Горохова Н.Е., Серокурова Е.В., Чевжик В.П., Арабская Е.А. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОПИСТОРХОЗА У РЕБЕНКА. МЕДИЦИНСКОЕ СОДРУЖЕСТВО ПЕДИАТРА, ИНФЕКЦИОНИСТА И ДЕТСКОГО ХИРУРГА..... | 97 |
| Бейн Б.Н., Якушев К.Б., Мальцев В.Г. ПСЕВДОИНСУЛЬТНАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ПАЦИЕНТА С ГЕТЕРОТОПИЕЙ И ЭПИЛЕПСИЕЙ..... | 102 |
| ЮБИЛЕИ | 109 |
| Железнов Л.М., Разин М.П. К 75-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЯНА ЮРЬЕВИЧА ИЛЛЕКА..... | 109 |
| Железнов Л.М., Онучин П.Г. К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВЯЧЕСЛАВА АНДРЕЕВИЧА БАХТИНА..... | 110 |

CONTENTS

| | |
|---|------------|
| CLINICAL MEDICINE..... | 4 |
| Kornyakova A.R., Ivanov K.M., Samoilo V.P., Chemezov S.V., Krasnova T.A. RISK OF DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND GASTRIC CARDIA CANCER | 4 |
| Semakin A.S., Razin M.P., Minaev S.V., Axelrov M.A., Rodionenko E.I., Baturov M.A., Rodionenko A.I., Smolentsev M.M., Ignatiev S.V. RECENT PECULIARITIES IN THE TREATMENT COURSE OF PURULENT SEPTIC DISEASES IN CHILDREN AND THE ROLE OF IMMUNO-REPLACEMENT THERAPY IN THEIR COMPLEX MANAGEMENT | 10 |
| Illek Ya. Yu., Solovyova G.V., Tarasova E. Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Mishchenko I. Yu., Ryseva L.L., Leuschina N.P., Vyaznikova M.L. INFLUENCE OF IMMUNOMODULATING THERAPY ON CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN CHILDREN WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA..... | 13 |
| Zykina E. Yu., Simonova J.G., Mukhamedov V.V., Chebykina E.S., Viskova A.A., Sychkov N.A. FEATURES OF THE INTIMA MEDIA COMPLEX OF THE COMMON CAROTID ARTERY IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES IN COMBINATION WITH OBESITY..... | 19 |
| EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS | 24 |
| Lyzikova Yu. A. DETERMINING THE MICROBIOLOGICAL COMPOSITION OF THE ENDOMETRIUM BY 16S rRNA SEQUENCING IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS | 24 |
| Rudenko K.A., Tuguz A.R. PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF INSERTION (1607 INS G) OF THE MATRIX METALLOPROTEINASE GENE IN REMODELING THE RESPIRATORY TRACT IN THE CASE OF BRONCHIAL ASTHMA | 29 |
| Gordiychuk S.N., Tomilova E.A., Kolpakov V.V., Lebedeva K.A., Senatorova O.V., Egorova L.A. INDICATORS OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS IN NEWBORNS WITH VARIOUS LEVELS OF SPONTANEOUS MOTOR ACTIVITY | 34 |
| Yemelyanov A.S., Proshutin V.L. USE OF THE TECHNIQUE BASED ON CHANGE OF ELECTRIC RESISTANCE OF PERIPHERAL NERVES TO DETERMINE PERSCRPTION OF DEATH COMING | 39 |
| Pimenov E.V., Oborin V.A., Ivonin A.G., Butina E.V., Makarova N.A. ON THE ROLE OF ERYTHROCYTES IN THE PATHOGENESIS OF SOME ESPECIALLY DANGEROUS INFECTIOUS DISEASES..... | 42 |
| Abasova A.K., Podlevskikh T.S., Petrov S.B., Belyakov V.A., Popova I.V., Tokarev A.N. DIAGNOSTIC VALUE OF FETAL ALCOHOL SYNDROME SIGNS | 47 |
| Bakhtin V.A., Rusinov V.M., Yanchenko V.A., Patlasov A.B. ROLE AND PLACE OF MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS AND LAPOROTOMIES IN TREATMENT OF INFECTED PANCREATIC NECROSIS..... | 51 |
| Dolgova O.B., Grekhov I.A. FORENSIC MEDICAL EVALUATION OF COMBINED ACTION OF OPIOID DRUGS AND ETHYL ALCOHOL AT NON-LETHAL CONCENTRATION IN CORPSE TISSUES | 56 |
| Zamaleeva R.S., Cherepanova N.A., Yupatov E. Yu., Zefirova T.P. THE POSSIBILITY OF FORMING A RISK GROUP FOR FETAL GROWTH RETARDATION USING BIOCHEMICAL FIRST TRIMESTER SCREENING, THE PULSATILITY INDEX OF UTERINE ARTERIES | 62 |
| Khorosheva E. Yu., Khramova E.B., Belyaeva E.V., Tropina E.T., Likasov A.G., Sakharov S.P. CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: A METAMORPHOSIS OF CLINICAL PRESENTATION | 65 |
| Khramova E.B., Shaitarova A.V., Kurochkina O.N., Khorosheva E. Yu., Yakovleva V.I., Stepanova L. Yu. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPOPIUITARISM IN CHILDREN IN TYUMEN REGION | 71 |
| Chastoedova E.V., Istomina M.S., Zlokazova M.V. THE LEVEL OF ANXIETY AND RISK APPETITE IN STUDENTS AT A MEDICAL UNIVERSITY (GENDER ASPECTS)..... | 74 |
| Gabidullina R.I., Nukhbala F.R., Smirnova G.A. ASSOCIATION OF HEY2 GENE RS13328928 POLYMORPHISM WITH THE RISK OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DEVELOPMENT..... | 79 |
| REVIEWS..... | 83 |
| Dvorianskii S.A., Emelianova D.I. OBESITY AND FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH (LITERATURE REVIEW) | 83 |
| Pokhoden'ko-Chudakova I.O., Surin A.V. THE STUDY OF MICROCRYSTALLIZATION OF ORAL FLUID IN DISEASES OF THE MAXILLARY SINUS. LITERATURE REVIEW | 88 |
| CLINICAL CASE | 94 |
| Lobanova N. Yu., Chicherina E.N., Malchikova S.V. IMPORTANCE OF HIGH CARDIAC CALCIUM SCORE IN DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN AN ASYMPTOMATIC PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION | 94 |
| Khorosheva E. Yu., Bekina D.D., Gorokhova N.E., Serokurova E.V., Chevjik V.P., Arabskaya E.A. A CLINICAL CASE OF OPISTHORCHIASIS IN A CHILD. A MEDICAL COLLABORATION OF A PEDIATRICIAN, INFECTIOUS DISEASE SPECIALIST AND PEDIATRIC SURGEON | 98 |
| Beyn B.N., Yakushev K.B., Maltsev V.G. STROKE-LIKE DECOMPENSATION OF THE PATIENT WITH CONGENITAL HETEROTOPY AND SYMPTOMATIC EPILEPSY | 102 |
| ANNIVERSARIES..... | 109 |
| Zheleznov L.M., Razin M.P. TO THE 75-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR YAN ILLEK | 109 |
| Zheleznov L.M., Onuchin P.G. TO THE 70-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR VYACHESLAV BAKHTIN | 110 |

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА И КАРДИИ ЖЕЛУДКА

¹Корнякова А.Р., ²Иванов К.М., ^{2,3}Самойлов П.В., ²Чемезов С.В., ²Краснова Т.А.

¹ООО «Клиника промышленной медицины», Оренбург, Россия (460001, г. Оренбург, пер. Бассейный, 1)

²ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Оренбург, Россия (460000, ул. Советская, 6), e-mail: kmiwanov@mail.ru, tanya.muz@mail.ru

³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия (460021, г. Оренбург, пр-т Гагарина, 11)

Цель исследования: выявление предикторов риска развития терапевтических, в том числе сердечно-сосудистых, осложнений с учетом коморбидной патологии и гендерной принадлежности при хирургическом лечении больных раком пищевода и кардии желудка.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 305 больных раком пищевода и кардии желудка, оперированных в хирургическом торакальном отделении Оренбургского областного онкологического диспансера с 2010 по 2018 год. В раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано 32 (10,5%) осложнения, 10 (3,3%) из которых явились причиной смерти. Статистический анализ результатов проводился с использованием программы Statistica 10.0. Предикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Анализ взаимосвязи послеоперационных осложнений и смертельного исхода с полом, возрастом, сопутствующей патологией, физическим статусом пациентов позволил выявить предикторы неблагоприятного прогноза хирургического лечения рака пищевода. Среди всех факторов наибольшее значение показало наличие артериальной гипертонии (АГ) II, III стадий и хронического бронхита (ХБ). Летальный исход в раннем послеоперационном периоде показал взаимосвязь с возрастом пациентов. При сравнении предикторной ценности факторов у мужчин и женщин было выявлено, что у мужчин увеличивает риск осложнений только наличие ХБ, а на развитие летального исхода оказывает влияние возраст, как и в общей выборке.

Среди послеоперационных осложнений у больных раком пищевода и кардии желудка преобладают сердечно-сосудистые осложнения. У мужчин наблюдалось более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний, что явилось причиной большего количества осложнений. Предикторами развития терапевтических, в большей степени сердечно-сосудистых, послеоперационных осложнений и смерти больных раком пищевода и кардии является наличие АГ II, III стадий и ХБ. В отдельной выборке мужчин предиктором выступает только наличие ХБ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, рак пищевода, операция Льюиса, послеоперационный прогноз.

RISK OF DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND GASTRIC CARDIA CANCER

¹Korniyakova A.R., ²Ivanov K.M., ^{2,3}Samoilov P.V., ²Chemezov S.V., ²Krasnova T.A.

¹LLC «Clinic of Industrial Medicine», Orenburg, Russia (460001, Orenburg, Basseyny Lane, 1)

²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6), e-mail: kmiwanov@mail.ru; tanya.muz@mail.ru

³«Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary», Orenburg, Russia (460021, Orenburg, Gagarin Ave., 11)

The purpose of the research is to determine the risk factors of the development of postoperative cardiovascular complications, taking into account comorbid pathology and gender in patients with esophageal and gastric cardia cancer.

A retrospective analysis of case histories of 305 patients with cancer of the esophagus and gastric cardia operated on in Orenburg Regional Oncology Center Surgery from 2010 to 2018 was performed. In the early postoperative period, 32 (10.5%) complications were recorded, 10 (3.3%) of which resulted in death. Statistical analysis of the results is carried out using Statistica 10.0 software. The predictive value of the indicators is determined using logistic regression; the results are presented in the form of odds ratio (OR) and 95% confidence interval.

The analysis of interconnection between postoperative complications and death with the patient's gender, age, comorbidity and physical health has revealed predictors of unfavorable prognosis of esophageal cancer surgery. Among all the factors considered, stage II and stage III hypertension and chronic bronchitis (CB) show

the greatest importance. The patient's age shows a correlation with fatal outcome after surgery. In men CB increases the risk of complications.

Among postoperative complications in patients with esophageal and gastric cardia cancer cardiovascular complications are the most common ones. Men experienced a more severe course of cardiovascular disease and more complications.

So, stage II and stage III hypertension and CB are very powerful predictors of the development of therapeutic, mainly cardiovascular, postoperative complications and death in patients with cancer of the esophagus and cardia. In men CB is the only predictor.

Keywords: cardiovascular complications, esophageal cancer, Lewis surgery, postoperative prognosis.

Введение

Развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при внесердечных хирургических операциях является нерешенной проблемой на сегодняшний день, поскольку относится к широко распространенным и крайне неблагоприятно влияющим на послеоперационный прогноз [1, 2, 3]. Известно, что хирургическое вмешательство на пищеводе относится к операциям высокого риска развития ССО, частота которых зачастую превышает 5% [4]. Наиболее частыми причинами хирургического вмешательства на пищеводе являются рак пищевода и кардии желудка. Сложность проблемы состоит в том, что при достаточно низкой летальности, которая обычно не превышает 6-10%, не всегда удается обеспечить высокое качество жизни пациентов, которое, в свою очередь, напрямую зависит от способа выбранной операции [5]. В хирургическом лечении рака пищевода наиболее оптимально применение операции типа Льюиса, представляющей собой одномоментную субтотальную резекцию пищевода с пластикой желудком и формированием пищеводно-желудочного анастомоза в правой половине грудной клетки, выполняемой из абдоминального и торакального доступов. Также применяют расширенно-комбинирован-

ные операции, при которых выполняется резекция легкого (чаще правого), трахеи, перикарда, диафрагмы с лимфодиссекцией в объеме расширенной двухзональной (2F) или расширенной трехзональной (3F) в случае распространенности опухолевого процесса и прорастания в окружающие ткани с наличием регионарных метастазов [6, 7]. Кроме хирургических аспектов этой проблемы существенное значение имеет коморбидная патология, в особенности кардиальная, которая в пери- и послеоперационном периодах может повлиять на развитие осложнений и неблагоприятный прогноз.

Цель исследования заключалась в выявлении предикторов риска развития терапевтических, в большей степени сердечно-сосудистых, осложнений с учетом наличия коморбидной патологии и гендерной принадлежности при хирургическом лечении больных раком пищевода и кардии желудка.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 305 больных раком пищевода и кардии желудка, оперированных в хирургическом торакальном отделении Оренбургского областного онкологического диспансера с 2010 по 2018 год (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ретроспективного анализа клинической характеристики больных раком пищевода

| Параметр | Значение для общей группы n=305 | Значение для мужчин n=240 | Значение для женщин n=65 |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Возраст, лет | 60,09±1,1(34-78) | 60,3±1,1(34-78) | 59±1,2(36-78) |
| Рак верхнего грудного отдела, n (%) | 11(3,6) | 9(3,8) | 2(3) |
| среднего грудного отдела, n (%) | 100(32,8) | 79(32,9) | 21(32,4) |
| нижнего грудного отдела, n (%) | 53(17,5) | 34(14,1) | 19(29,3) |
| верхнего + среднего отдела, n (%) | 3(0,9) | 3(1,3) | - |
| среднего + нижнего, n (%) | 9(2,9) | 8(3,3) | 1(1,5) |
| кардиоэзофагеальный рак, n (%) | 129(42,3) | 107(44,6) | 22(33,9) |
| Стадии рака: | | | |
| I, n (%) | 7(2,3) | 6(2,5) | 1(1,5) |
| II, n (%) | 56(18,4) | 44(18,3) | 12(18,5) |
| III, n (%) | 237(77,7) | 185(77,1) | 52(80) |
| IV, n (%) | 5(1,6) | 5(2,1) | - |
| Классификация по TNM: | | | |
| T ₁ , n (%) | 17(5,6) | 12(5) | 5(7,6) |
| T ₂ , n (%) | 44(14,4) | 31(12,9) | 13(20) |
| T ₃ , n (%) | 157(51,5) | 128(53,3) | 29(44,7) |
| T ₄ , n (%) | 87(28,5) | 69(28,8) | 18(27,7) |
| N ₀ , n (%) | 122(40) | 88(36,7) | 34(52,3) |
| N ₁ , n (%) | 130(42,7) | 108(45) | 22(33,8) |
| N ₂ , n (%) | 50(16,5) | 42(17,5) | 8(12,3) |
| N ₃ , n (%) | 3(0,9) | 2(0,8) | 1(1,5) |
| M ₀ , n (%) | 291(95,4) | 229(95,4) | 62(95,3) |
| M ₁ , n (%) | 14(4,6) | 11(4,6) | 3(4,6) |

| | | | |
|----------------------------------|------------|-----------|-----------|
| Гистология опухоли: | | | |
| плоскоклеточный рак, n (%) | 171(56) | 129(53,8) | 42(64,6) |
| аденокарцинома, n (%) | 129(42,3) | 107(44,6) | 22(33,9) |
| перстневидноклеточный рак, n (%) | 2(0,7) | 1(0,4) | 1(1,5) |
| нейроэндокринный рак, n (%) | 2(0,7) | 2(0,8) | - |
| лимфома, n (%) | 1(0,3) | 1(0,4) | - |
| Среднее время операции, мин. | 214,5±3,9 | 223,5±3,9 | 218,5±4 |
| Средняя кровопотеря, мл | 298,7±6,03 | 301,6±6,1 | 270,5±6,2 |
| Операция: | | | |
| расширенная, n (%) | 213(69,8) | 162(67,5) | 51(78,5) |
| комбинированная, n (%) | 92(30,2) | 78(32,5) | 14(21,5) |
| Дисфагия: | | | |
| нет, n (%) | 20(6,5) | 16(6,6) | 4(6,2) |
| дисфагия I ст., n (%) | 42(13,8) | 35(14,6) | 7(10,7) |
| дисфагия II ст., n (%) | 224(73,5) | 174(72,5) | 50(76,9) |
| дисфагия III ст., n (%) | 18(5,9) | 14(5,8) | 4(6,2) |
| дисфагия IV ст., n (%) | 1(0,3) | 1(0,5) | - |
| осложнения, n (%) | 32(10,5) | 28(11,6) | 4(6,2) |
| срок госпитализации, сутки | 21±0,7 | 22±0,7 | 23±0,7 |
| исход: | | | |
| выписан, n (%) | 295(96,7) | 232(96,7) | 63(96,9) |
| умер, n (%) | 10(3,3) | 8(3,3) | 2(3,1) |

Клиническая характеристика обследованных больных показала, что большая часть находилась во втором зрелом возрастном периоде. По локализации у мужчин преобладавал рак средне-грудного отдела пищевода, в то время как у женщин рак средне-грудного и ниже-грудного отделов встречался приблизительно с одинаковой частотой. У мужчин, в отличие от женщин, чаще наблюдалось распространение опухоли на несколько отделов пищевода с захватом в 1,3% случаев верхне- и средне-грудного отделов, в 3,3% случаев – средне- и ниже-грудного отделов. Кардиоэзофагеальный рак чаще встречался у мужчин.

Гистологически опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в одном случае – лимфомой и в двух случаях – нейроэндокринным раком. Кардиоэзофагеальный рак был представлен аденокарциномой с единичными случаями перстневидноклеточного рака у мужчин и женщин.

Большинство больных было прооперировано в третью стадию рака (77,7%), что подтверждает проблему ранней диагностики и поздние жалобы на дисфагию, которая соответствовала у подавляющего числа пациентов второй степени (73,5%).

Также была произведена оценка физического статуса пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов) [8], согласно которой большинство пациентов общей выборки, а также мужчин было отнесено к III классу в связи с наличием заболеваний, значительно ограничивающих функциональную активность, и их сочетанием. Среди женщин более чем в 2 раза чаще, по сравнению с мужчинами, встречались пациенты I класса, то есть без сопутствующей патологии, и на 20,2% – II класса, имеющие легко протекающие заболевания, не вызывающие значительного ограничения функциональной активности.

Все больные для постановки диагноза прошли комплексное обследование, которое включало в себя общеклинические методы, эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией, рентгенологическое исследование, бронхоскопию, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию.

Сопутствующая терапевтическая патология оценивалась на основании медицинской документации поступивших больных и предоперационного исследования с учетом критериев, изложенных в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии (2010), хронической сердечной недостаточности (2016), стабильной стенокардии ESC (2013), Российского респираторного общества по хронической обструктивной болезни легких (2018).

Больным раком пищевода была выполнена одномоментная субтотальная резекция пищевода и кардии желудка с пластикой широким изоперистальтическим стеблем желудка и формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе плевры справа из комбинированного абдоминального и правостороннего торакального доступа (операция типа Льюиса). При кардиоэзофагеальном раке выполнялась одномоментная проксимальная резекция желудка, резекция грудного отдела пищевода с наложением пищеводно-желудочного соустья на уровне бифуркации трахеи и выше. Был использован комбинированный лапаротомный и правосторонний торакотомный доступ по Льюису.

У трети пациентов вследствие местнораспространенной опухоли были выполнены комбинированные операции, при которых основное хирургическое вмешательство было дополнено резекциями перикарда, адвентиции аорты, непарной вены, грудного протока, трахеи, левого главного бронха, легкого, диафрагмы, печени, медиастинальной плевры, нижней лобэктомией справа, спленэктомией. Все операции и послеоперационное ведение пациентов выполнялись одной бригадой хирургов и анестезиологов.

В раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано 32 (10,5%) осложнения, 10 (3,3%) из которых явились причиной смерти.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Предикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и их обсуждение

Анализ осложнений, возникших в послеоперационном периоде, показал, что у больных преобладали терапевтические осложнения, среди которых на первом месте стояли сердечно-сосудистые с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности у 7 пациентов (2,3%). У одного пациента развился инфаркт миокарда с летальным исходом. Один пациент умер от нарушения мозгового кровообращения. У двух пациентов развилось делириозное расстрой-

ство сознания. Послеоперационная пневмония была диагностирована у четырех больных (1,3%). Хирургические осложнения встречались в единичных случаях: 1 – несостоятельность анастомоза с развитием эмпиемы плевры, 1 – внутрибрюшное кровотечение, 1 – панкреатический свищ, 1 – острая высокая спаечная непроходимость, 1 – массивная лимфорея, 1 – замедленное расправление правого легкого, 2 – атония культи желудка, 1 – тотальная облитерация плевральной полости (табл. 2).

Таблица 2

Показатели сопутствующей терапевтической патологии больных раком пищевода на основе ретроспективного анализа

| Параметр | Значение для общей группы n=305 | Значение для мужчин n=240 | Значение для женщин n=65 |
|--|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Отсутствует, n (%) | 17(5,6) | 11(4,5) | 6(9,2) |
| Артериальная гипертония, n (%) | 193(63,3) | 151(62,9) | 42(65) |
| I стадия, n (%) | 12(3,9) | 12(5) | - |
| II стадия, n (%) | 109(35,7) | 81(33,8) | 28(43) |
| III стадия, n (%) | 72(23,6) | 58(24,2) | 14(21,5) |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 92(30,2) | 74(30,8) | 18(27,7) |
| Стабильная стенокардия, n (%) | 32(10,5) | 25(10,4) | 7(10,7) |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 25(8,2) | 24(10) | 1(1,5) |
| Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%) | 8(2,6) | 8(3,3) | - |
| Стентирование коронарных артерий, n (%) | 2(0,7) | 2(0,8) | - |
| АКШ, n (%) | 1(0,3) | 1(0,4) | - |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%): | 100(32,8) | 85(35,4) | 15(23,1) |
| I стадия, n (%) | 71(23,3) | 59(24,6) | 12(18,4) |
| II стадия, n (%) | 29(9,5) | 26(10,8) | 3(4,6) |
| Хронический бронхит, ремиссия, n (%) | 69(22,6) | 64(26,6) | 5(7,6) |
| Сочетание хр. бронхита с ИБС и АГ, n (%) | 36(11,8) | 33(13,8) | 3(4,6) |
| Хронический гастрит, язвенная болезнь, ремиссия, n (%) | 38(12,5) | 26(10,8) | 12(18,4) |
| Хронический панкреатит, ремиссия, n (%) | 22(7,2) | 18(7,5) | 4(6,2) |
| ЖКБ. Хронический холецистит, n (%) | 16(5,2) | 13(5,4) | 3(4,6) |
| Цирроз печени, n (%) | 6(2) | 3(1,2) | 3(4,6) |
| Хронический пиелонефрит, n (%) | 16(5,2) | 11(4,5) | 5(7,6) |
| Сахарный диабет II типа, n (%) | 5(1,6) | 4(1,6) | 1(1,5) |
| Ревматоидный артрит, n (%) | 3(1) | 3(1,2) | - |
| Класс физического статуса по классификации ASA: | | | |
| ASA I, n (%): | 18(5,9) | 11(4,6) | 7(10,7) |
| ASA II, n (%): | 129(42,3) | 99(27,5) | 30(47,7) |
| ASA III, n (%): | 158(51,8) | 130(54,1) | 28(43,1) |

Анализ терапевтической патологии, выявленной до операции, свидетельствовал о ее наличии у 94,4% пациентов. Сочетание заболеваний различных систем органов выявлялось в подавляющем большинстве случаев. Отсутствовала терапевтическая патология у 5,6% больных, в основном находящихся в первом зрелом возрастном периоде.

Преобладали сердечно-сосудистые заболевания. Наиболее часто встречалась артериальная гипертония (АГ), наблюдавшаяся более чем у половины прооперированных больных (63,3%), по тяжести встречавшаяся в одинаковом соотношении у мужчин и женщин. Почти треть больных (30,2%) имели ИБС со стабильным течением у мужчин и женщин. Однако перенесенный инфаркт миокарда, постоянная форма фибрилляции предсердий, стентирование коронарных артерий и аортокоронарное шунтирование наблюдались только у мужчин. Этим фактом

обусловлена большая частота встречаемости хронической сердечной недостаточности с более тяжелым течением у мужчин по сравнению с женщинами.

Патология дыхательной системы занимала второе место по частоте и имела практически четырехкратное подавляющее преимущество мужчин над женщинами, что было обусловлено курением. Сочетание кардиальной патологии с болезнями системы дыхания преобладало также у мужчин.

Болезни желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, желчевыводящих путей и печени по частоте встречаемости занимали третье место. Сахарный диабет второго типа был в единичных случаях. Три случая ревматоидного артрита без висцеральных поражений наблюдалось у мужчин.

Анализ взаимосвязи послеоперационных осложнений и смертельного исхода с полом, возрастом, сопутствующей патологией, физическим статусом

пациентов по классификации ASA позволил выявить предикторы неблагоприятного прогноза хирургического лечения рака пищевода. Среди всех рассмотренных в качестве предикторов факторов наибольшее значение показало наличие АГ и хронического бронхита. Риск послеоперационных осложнений повышают АГ II (ОШ 2,96 (1,08-8,08), $p=0,03$), III стадий (ОШ 2,8 (1,02-7,62), $p=0,04$) и хронический бронхит (ХБ) (ОШ 3,16 (1,42-7,0), $p=0,004$). Возраст пациентов показал взаимосвязь со смертельным исходом после операции (ОШ 1,12 (1,02-1,23), $p=0,013$).

При сравнении предикторной ценности факторов неблагоприятного послеоперационного прогноза у мужчин и у женщин были выявлены некоторые особенности. Увеличивает риск осложнений у мужчин только наличие ХБ (ОШ 2,71 (1,19-6,17), $p=0,016$). На развитие летального исхода также оказывает влияние возраст, как и в общей выборке (ОШ 1,17 (1,04-1,30) $p=0,005$). У женщин предикторы не показали достоверной ценности ни в связи с осложнениями, ни с летальным исходом. Это можно объяснить тем, что у женщин частота осложнений составляет 6,2%, что почти вдвое меньше, чем у мужчин (11,6%), а распространенность ХБ меньше практически в 4 раза (7,6% и 26,6% соответственно) при одинаковой распространенности АГ (62,9% и 65% соответственно).

Согласно данным литературы хроническая обструктивная болезнь легких, особенно в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, способствует развитию послеоперационных ССО. Это связано с тем, что локальное воспаление в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие, запуская процессы окисления липидов, что способствует накоплению холестерина, и увеличивая в токе крови количество медиаторов воспаления (цитокинов, белков острой фазы, лейкоцитов, тромбоцитов). Данные биохимические нарушения, в свою очередь, способствуют усилению эндотелиальной дисфункции, а итогом является снижение коронарного резерва, которое ведет к мультифокальному поражению артериального русла. Помимо бронхиальной обструкции важное значение имеет легочная гиперинфляция, развивающаяся в результате бронхоспазма и ограничения экспираторного воздушного потока. В результате этого увеличивается остаточный объем легких и происходят последующие функциональные изменения – ограничение нарастания дыхательного объема, создание внутреннего положительного давления в конце выдоха, развитие легочной гипертензии [9].

Согласно национальным рекомендациям АГ не рассматривается в качестве серьезного предиктора развития послеоперационных осложнений. Однако пациенты с АГ III стадии и с поражением органов-мишеней имеют более высокий риск развития ишемических осложнений. Полученные результаты позволяют предположить, что достаточно большое значение имеет не только АГ III стадии, но и АГ II стадии, что необходимо учитывать в предоперационной подготовке и при назначении медикаментозной терапии антигипертензивными препаратами.

Выводы

1. Среди послеоперационных осложнений у больных раком пищевода и кардии желудка преобладают сердечно-сосудистые осложнения – острая сердечно-сосудистая недостаточность.

2. Имеются гендерные различия по тяжести и частоте встречаемости терапевтической патологии, которые также отразились на развитии послеоперационных осложнений. У мужчин наблюдалось более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний, а распространенность хронического бронхита была в 4 раза выше, чем у женщин, что явилось причиной большего количества осложнений.

3. Предикторами развития терапевтических, в большей степени сердечно-сосудистых, послеоперационных осложнений и смерти от этих состояний больных раком пищевода и кардии желудка является наличие артериальной гипертензии II, III стадий и хронического бронхита. В отдельной выборке мужчин предиктором выступает только наличие хронического бронхита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Безденежных А.В., Сумин А.Н. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных оперативных вмешательствах: коморбидность и применение шкал клинической оценки // Сибирский медицинский журнал. 2017. № 5. С. 90-105. [Bezdenezhnykh A.V., Sumin A.N. Evaluation of cardiac-vascular complications risk in out-of-cardiac surgery: comorbidity and use of clinical evaluation scale. *Siberian Medical Review*. 2017;5:90-105. (In Russ.)]

2. Щукин Ю.В., Хохлунов С.М., Суркова Е.А., Дупляков Д.В., Вачёв А.Н., Германов А.В. и др. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 10(6). S3:1-28. [Shchukin Yu.V., Hohlnunov S.M., Surkova E.A., Duplyakov D.V., Vachyov A.N., Germanov A.V. et al. Prognostirovanie i profilaktika kardial'nykh oslozhenii vneserdechnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv. *Natsional'nye rekomendatsii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011;10(6);S3:1-28. (In Russ.)]

3. Кавайкин А.Г., Чичеватов Д.А., Внутриплеральная эзофагопластика при раке пищевода и гастроэзофагеальном раке: непосредственные и отдаленные результаты // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013. № 1 (25). С. 84-91. [Kavaykin A.G., Chichevatov D.A. Esophagoplasty in conditions of oesophagus cancer and gastroesophagus cancer: immediate and remote results. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2013; 1(25):84-91 (In Russ.)]

4. Kristensen S.D., Knuutu J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014. V. 35, I. 35, P. 2383–2431.

5. Скворцов М.Б., Шуликовский В.П. и др. Рак пищевода: функциональные результаты субтотальной резекции с пластикой целым желудком и пути их оптимизации // Сибирский медицинский журнал.

2011. № 5. С. 115-125. [Skvortsov M.B., Shulikovskij V.P. Gullet cancer: functional results of a subtotal resection with a plasticity the whole stomach and ways of their optimization/ *Siberian Medical Journal*. 2011; 5:115-125. (In Russ.)]

6. Самойлов П.В., Третьяков А.А., Каган И.И., Рыков А.Е. Клиническое применение микрохирургических пищеводно-желудочных анастомозов при резекции пищевода и кардии желудка // Поволжский онкологический вестник. 2016. Т. 26. № 4. С. 18-24. [Samoylov P.V., Tretyakov A.A., Kagan I.I., Rykov A.E. Clinical application of microsurgical anastomosis esophageal-gastric resection of the esophagus and gastric cardia. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik*. 2016; 26 (4):18-24. (In Russ.)]

7. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Вычужанин Д.В. Результаты хирургического лечения пациентов с кардиоэзофагеальным раком // Сеченовский вестник. 2010. № 1. С. 36-40. [Chernousov A.F., Horobryh T.V., Vychuzhanin D.V. Rezul'taty khirurgicheskogo

lecheniya pacientov s kardioezofageal'nyim rakom. *Sechenovskii vestnik*. 2010; 1:36-40. (In Russ.)]

8. Сумин С.А., Шаповалов К.Г. [и др.]. Анестезиология-реаниматология. Учебник для подготовки кадров высшей квалификации в 2 томах. Том 1. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. [Sumin S.A., Shapovalov K.G. et al. *Anesteziologiya-reanimatologiya: Textbook, in two volumes. Vol. 1. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2018. (In Russ.)]*

9. Клинкова А.С., Каменская О.В., Караськов А.М. Влияние хронической обструктивной болезни легких на послеоперационное течение у больных ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. 2016. № 4 (132) [Klinkova A.S., Kamenskaya O.V., Karaskov A.M. Influence of the chronic obstructive pulmonary disease on post-operation course in coronary heart disease. *Russ J Cardiol*. 2016; 4 (132): 64-69 (In Russ.)]

УДК 616-002.3:616.94-053.2-08:615.37

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10073

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И МЕСТО ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ИХ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

¹Семакин А.С., ¹Разин М.П., ²Минаев С.В., ³Аксельров М.А., ²Родионенко Е.И., ¹Батуров М.А., ²Родионенко А.И., ⁴Смоленцев М.М., ⁵Игнатъев С.В.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

²ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310)

³ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

⁴БУ ВО ХМАО – Югры Сургутский государственный университет, Сургут, Россия (628403, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр-т Ленина, 1)

⁵ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72)

Несмотря на то, что в последние годы во многих регионах РФ зафиксирован существенный спад заболеваемости гнойно-септическими заболеваниями (ГСЗ), проблема не теряет своей актуальности для детской хирургии. Авторами исследованы две группы больных: 2155 детей с деструктивными пневмониями, распространенным аппендикулярным перитонитом и острым гематогенным остеомиелитом, пролеченных в трех клиниках детской хирургии РФ в 1995–2004 гг., и 1182 больных с теми же заболеваниями, пролеченных в 2005–2014 гг. Выяснено, что эти ГСЗ стали встречаться во втором периоде на 46,2% реже, чем в первом; наибольшее снижение количества больных характерно для деструктивных пневмоний (-53,7%) и острого гематогенного остеомиелита (-47,8%). При помощи корреляционного анализа было установлено, что величина реанимационного койко-дня не коррелировала с лейкоцитарным индексом интоксикации при поступлении, но находилась в прямой зависимости от уровня среднемолекулярных олигопептидов, который авторы рекомендуют определять в динамике. Сравнительная оценка двух схем интенсивной терапии у детей с ГСЗ свидетельствует в пользу применения неспецифической заместительной иммунизации в комплексном лечении больных данной категории. Назначение неспецифического человеческого иммуноглобулина способствует более быстрой и более выраженной минимизации проявлений синдрома эндогенной интоксикации, менее длительному пребыванию больных в палатах интенсивной терапии и реанимации.

Ключевые слова: деструктивные пневмонии, распространенный аппендикулярный перитонит, острый гематогенный остеомиелит, сепсис, среднемолекулярные олигопептиды, иммунозаместительная терапия, дети.

RECENT PECULIARITIES IN THE TREATMENT COURSE OF PURULENT SEPTIC DISEASES IN CHILDREN AND THE ROLE OF IMMUNO-REPLACEMENT THERAPY IN THEIR COMPLEX MANAGEMENT

¹Semakin A.S., ¹Razin M.P., ²Minaev S.V., ³Axelrov M.A., ²Rodionenko E.I., ¹Baturov M.A., ²Rodionenko A.I.,
⁴Smolentsev M.M., ⁵Ignatiev S.V.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira St., 310)

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54)

⁴Surgut State University, Surgut, Russia (628403, Tyumen region, Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra, Surgut, Lenin Pr., 1)

⁵Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion Federal Medical-Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya St., 72)

In spite of the fact that recently there has been a significant decline in the incidence of purulent-septic diseases (PSD) in many regions of the Russian Federation, the problem has not lost its relevance for pediatric surgery. The authors investigated two groups of patients: 2155 children with destructive pneumonia, common appendicular peritonitis and acute hematogenous osteomyelitis were managed in three clinics of pediatric surgery of the Russian Federation in 1995–2004, and 1182 patients with the same diseases were treated in 2005–2014. It was found out that these PSD began to occur in the second period by 46.2% less than in the first; the greatest decrease in the number of patients is characteristic of destructive pneumonia (-53.7%) and acute hematogenous osteomyelitis (-47.8%). Using correlation analysis, it was found that the duration of a resuscitation bed-day did not correlate with the leukocyte index of intoxication upon admission, but was directly dependent on the level of middle oligopeptides, which the authors recommend to determine in dynamics. A comparative evaluation of two intensive care regimens in children with PSD suggests the use of nonspecific replacement immunization in the complex treatment of patients in this category. The administration of a nonspecific human immunoglobulin contributes to a more rapid and more pronounced minimization of the manifestations of the syndrome of endogenous intoxication, a shorter stay of patients in the wards of intensive care and resuscitation.

Keywords: destructive pneumonia, common appendicular peritonitis, acute hematogenous osteomyelitis, sepsis, medium molecular weight oligopeptides, immune-replacement therapy, children.

Введение

Своевременная диагностика и оптимальное лечение гнойно-септических заболеваний (ГСЗ) у детей по-прежнему не теряют своей актуальности в силу широкого распространения и тяжести течения патологии [1–3, 7]. В последние 15–20 лет во многих регионах РФ зафиксирован существенный спад встречаемости ГСЗ с количественным изменением нозологического спектра патологии, что связывается, во-первых, с изменениями патоморфоза возбудителей, во-вторых, с широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, позволяющих излечивать эти заболевания до развития септических осложнений, в-третьих, с появлением в арсенале практического здравоохранения новых, более эффективных лечебных средств [4–6]. Одним из ведущих патогенетических синдромов при ГСЗ у детей является синдром эндогенной интоксикации, а количественное определение его выраженности мы рассматриваем как важнейший фактор возможной оптимизации лечебных мероприятий [5–10].

Материал и методы

Мы подвергли ретроспективному анализу медицинскую документацию лечения 2155 больных от 1 до 15 лет с ГСЗ, лечившихся в палате интенсивной терапии и реанимации (ПИТИР) клиник детской хирургии Кировского ГМУ, Ставропольского ГМУ и Тюменского ГМУ с 1995 по 2004 год: 311 больных с деструктивными пневмониями (ДП), 712 детей с распространенным аппендикулярным перитонитом (РАП) и 1132 пациента с острым гематогенным остеомиелитом (ОГО). Все дети получали общепри-

нятую интенсивную терапию (инфузионная, детоксикационная, антибактериальная, гепаринотерапия, коррекция ВЭБ и КЩС, посиндромная терапия, местное лечение). Эмпирическая антибиотикотерапия включала в себя назначение цефмандола и тобрамицина. В группу 1 вошли по 100 больных с каждой из нозологических форм патологии (300 человек, слепая выборка).

С 2005 года в наших клиниках для лечения больных с ГСЗ на реанимационном этапе стала применяться в обязательном порядке неспецифическая иммунозаместительная терапия, НИТ (нормальный человеческий иммуноглобулин). Стартовая антибиотикотерапия включала в себя назначение цефалоспорины II поколения и аминогликозида. Из 1182 больных этого хронологического периода (144 ребенка с ДП, 447 больных с РАП и 591 пациент с ОГО) нами была условно сформирована группа 2. В нее вошли 124 ребенка с ДП, 206 – с РАП и 217 – с ОГО (547 больных, все получавшие НИТ).

Цифровой материал обрабатывался с определением среднearифметической величины (M), среднеквадратической ошибки (m), статистическую достоверность различий (p) между сравниваемыми показателями у больных и здоровых детей определяли методом вариационной статистики. Материал, полученный при исследовании у больных, сравнивали с результатами исследования указанных показателей у 300 детей того же возраста I–II групп здоровья, проживающих в г. Кирове и Кировской области, г. Ставрополе и Ставропольском крае, г. Тюмени и Тюменской области (по 100 человек из каждого региона, контрольная группа), а также группы 1 и 2 сравнива-

лись между собой. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatInc., USA). Уровень статистической значимости был зафиксирован при $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ по Манну – Уитни с вычислением критерия U-эмпирического и определением зоны, в которой находились результаты (значимости, неопределенности, незначимости).

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования было выяснено, что для всех регионов, участвовавших в работе, фиксировалось существенное снижение числа больных с ГСЗ в освещаемой перспективе. Но одинаковая направленность вектора заболеваемости была неоднозначна для различных регионов и различных нозологических форм патологии.

Таблица 1

Распределение больных ГСЗ по формам и регионам, абсолютные значения

| Регион | Формы заболеваний | | | | | | Всего |
|---------------------|-------------------------|-----------|--|-----------|---------------------------------|-----------|-------|
| | Деструктивные пневмонии | | Распространенный аппендикулярный перитонит | | Острый гематогенный остеомиелит | | |
| | 1995–2004 | 2005–2014 | 1995–2004 | 2005–2014 | 1995–2004 | 2005–2014 | |
| Кировская область | 58 | 24 | 183 | 160 | 290 | 92 | 807 |
| Ставропольский край | 171 | 99 | 322 | 188 | 487 | 316 | 1583 |
| Тюменская область | 82 | 21 | 207 | 99 | 355 | 183 | 947 |
| Итого | 311 | 144 | 712 | 447 | 1132 | 591 | 3337 |

Так, более существенным это снижение оказалось для Тюменской области (-52,9%), менее – для Ставропольского края (-38,5%). В Кировской области значительно реже стали отмечаться ОГО (-68,3%) и ДП (-58,6%); в Тюменской – ДП (-74,4%) и РАП (-52,8%), а в Ставропольском крае существенной

разницы в снижении заболеваемости различными нозологическими формами зафиксировано не было. В среднем по материалам мультицентрового исследования констатировано наибольшее снижение количества больных деструктивными пневмониями (-53,7%) и острым гематогенным остеомиелитом (-47,8%).

Таблица 2

Динамика заболеваемости ГСЗ в период 2005–2014 по сравнению с 1995–2004, %

| Регион | Формы заболеваний | | | Всего |
|---------------------|-------------------------|--|---------------------------------|--------|
| | Деструктивные пневмонии | Распространенный аппендикулярный перитонит | Острый гематогенный остеомиелит | |
| Кировская область | - 58,6 | - 12,6 | - 68,3 | - 48,0 |
| Ставропольский край | - 42,1 | - 41,6 | - 35,1 | - 38,5 |
| Тюменская область | - 74,4 | - 52,8 | - 48,4 | - 52,9 |
| Средний показатель | - 53,7 | - 37,2 | - 47,8 | - 46,2 |

У всех больных первой группы при поступлении в стационар и перед переводом в общее хирургическое отделение определялся лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ, по Я.Я. Кальф-Калифу в доработке Т.В. Красовской и Н.В. Белобородовой) и уровень среднемолекулярных олигопептидов (СМОП). $ЛИИ = \frac{(4Ми\% + 3Ю\% + 2П\% + С\%) \times (Пл + 1)}{(Л\% + Мо\%) + (Э + 1)}$, где С – сегментоядерные нейтрофилы; П – палочкоядерные; Ю – юные; Ми – миелоциты; Пл – плазматические клетки; Э – эозинофилы; Мо – моноциты. За норму СМОП было принято усредненное региональное значение $0,240 \pm 0,10$ ед. опт. пл.

ЛИИ у больных группы 1 при поступлении в стационар был равен $6,42 \pm 0,33$ ($p < 0,001$). Уровень СМОП фиксировался как $0,444 \pm 0,020$ ($p < 0,001$). Все дети получали общепринятую интенсивную терапию без иммунозаместительной терапии. По мере стабилизации состояния больные переводились из палаты интенсивной терапии и реанимации (ПИТИР), ЛИИ при переводе был равен $3,64 \pm 0,22$ ($p < 0,001$), уровень СМОП определялся как $0,302 \pm 0,003$ с той же достоверностью. Средний койко-день пребывания в ПИТИР у больных этой группы составил $5,32 \pm 0,53$.

Таблица 3

Изменения клинико-лабораторных показателей у больных с разными формами ГСЗ

| Показатель | Деструктивные пневмонии | | Распространенный аппендикулярный перитонит | | Острый гематогенный остеомиелит | |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|--|-------------------|---------------------------------|-------------------|
| | Группа 1, n=100 | Группа 2, n=124 | Группа 1, n=100 | Группа 2, n=206 | Группа 1, n=100 | Группа 2, n=217 |
| ЛИИ при поступлении | $3,61 \pm 0,21^*$ | $3,47 \pm 0,44\#$ | $7,01 \pm 0,51^*$ | $6,77 \pm 0,27\#$ | $7,48 \pm 0,52^*$ | $6,12 \pm 0,48\#$ |
| ЛИИ при выводе из ПИТИР | $1,21 \pm 0,08^*$ | $1,32 \pm 0,10\#$ | $4,3 \pm 0,30^*$ | $4,02 \pm 0,41$ | $3,82 \pm 0,36^*$ | $2,66 \pm 0,52\#$ |

| | | | | | | |
|--|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| СМОП при поступлении, ед. опт. пл. | 0,364±0,050** | 0,351±0,043# | 0,530±0,021* | 0,512±0,052# | 0,390±0,020* | 0,412±0,033 |
| СМОП при выводе из ПИТИР, ед. опт. пл. | 0,310±0,024** | 0,248±0,044# | 0,300±0,005* | 0,253±0,009# | 0,290±0,006* | 0,2810±0,012 |
| Койко-день в ПИТИР | 7,06±0,54 | 4,95±0,22 | 3,6±0,40 | 2,9±0,38 | 4,44±0,10 | 3,02±0,10 |

* $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми

** $p < 0,01$ по сравнению со здоровыми

$p < 0,05$ по сравнению с группой 1

Нас интересовало, имеется ли корреляционная зависимость между этими важными лабораторными показателями и реанимационным койко-днем. Для этого нами был проведен корреляционный анализ, высчитывался критерий Манна – Уитни. Выяснилось, что величина реанимационного койко-дня не коррелировала с ЛИИ при поступлении ($U_{эмп} = 298$, результат находится в зоне неопределенности), но коррелировала с уровнем СМОП при поступлении ($U_{эмп} = 0$, результат находится в зоне значимости).

С 2005 года в наших клиниках для лечения больных с ГСЗ на реанимационном этапе стала при-

меняться в обязательном порядке неспецифическая иммунозаместительная терапия (нормальный человеческий иммуноглобулин). С 2005 по 2014 г. пролечено 1182 больных с ГСЗ: 144 ребенка с ДП, 447 больных с РАП и 591 пациент с ОГО. Из них была сформирована группа 2, в нее вошли 124 ребенка с ДП, 206 – с РАП и 217 – с ОГО (547 больных, все получавшие НИТ). ЛИИ при переводе в общее отделение во второй группе был равен $2,92 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), уровень СМОП равнялся $0,221 \pm 0,004$. Реанимационный койко-день в этой группе был равен $3,93 \pm 0,22$.

Таблица 4

Динамика избранных клиничко-лабораторных показателей у больных разных групп

| Больные | ЛИИ при поступлении | ЛИИ при выводе из ПИТИР | СМОП при поступлении, ед. опт. пл. | СМОП при выводе из ПИТИР, ед. опт. пл. | Койко-день в ПИТИР |
|-----------------|---------------------|-------------------------|------------------------------------|--|--------------------|
| Группа 1, n=300 | 6,42±0,33* | 3,64±0,22 | 0,444±0,020* | 0,302±0,003 | 5,32±0,53 |
| Группа 2, n=547 | 6,25±0,19* | 2,92±0,41# | 0,443±0,033* | 0,221±0,004## | 3,93±0,22## |

* $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми

$p < 0,01$ по сравнению с группой 1

$p < 0,05$ по сравнению с группой 1

Таким образом, назначение неспецифического человеческого иммуноглобулина способствует более быстрой и более выраженной минимизации проявлений синдрома эндогенной интоксикации, менее длительному пребыванию больных в палатах интенсивной терапии и реанимации.

Выводы

1) В 2005–2014 годах больных с ГСЗ (деструктивные пневмонии, распространенный аппендикулярный перитонит, острый гематогенный остеомиелит) стало встречаться на 46,2% меньше, чем в периоде 1995–2004 гг.;

2) наибольшее снижение количества больных характерно для деструктивных пневмоний (-53,7%) и острого гематогенного остеомиелита (-47,8%);

3) в меньшей мере снижение заболеваемости ГСЗ коснулось южных регионов РФ;

4) более объективным показателем по сравнению с ЛИИ, характеризующим выраженность синдрома эндогенной интоксикации, тяжесть состояния детей с ГСЗ и необходимую продолжительность интенсивной терапии у больных данной группы, является уровень СМОП, который мы рекомендуем определять в динамике;

5) сравнительная оценка двух схем интенсивной терапии у детей с ГСЗ свидетельствует в пользу использования неспецифической заместительной иммунизации в комплексном лечении больных данной категории.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Юдин Я.Б., Прокопенко Ю.Д., Федоров К.К., Габинская Т.А. Острый аппендицит у детей. М.: Медицина, 1998. [Yudin Ya.B., Prokopenko Yu.D., Fedorov K.K., Gabinskaya T.A. Ostryi appenditsit u detei. Moscow: Meditsina, 1998. (In Russ.)]
2. Детская хирургия. Национальное руководство / Рук. для врачей, под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. М.: Гэотар-Медиа, 2009. [Isakov Yu.F., Dronov A.F., editors. Detskaya khirurgiya: National leadership. Moscow: Geotar-Media, 2009. (In Russ.)]
3. Тараканов В.А., Надгериев В.М., Луняка А.Н., Барова Н.К. Аппендикулярный перитонит у детей // Кубанский научный медицинский вестник. 2007. № 4-5. С. 130-133. [Tarakanov V.A., Nadgeriev V.M., Lunyaka A.N., Barova N.K. Appendicitis in children. *Kubanskii nauchnyjii meditsinskii vestnik*. 2007;4-5:130-133. (In Russ.)]
4. Разин М.П., Лапшин В.И., Скобелев В.А., Смоленцев М.М. Новые возможности лечения аппендикулярного перитонита в детской практике // Вятский медицинский вестник. 2015. № 2 (46). С. 97-98. [Razin M.P., Lapshin V.I., Skobelev V.A., Smolentsev

M.M. New treatment options for appendicular peritonitis in pediatric practice. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2015; 2(46):97-98. (In Russ.)]

5. Тараканов В.А., Барова Н.К., Шумливая Т.П., Голосеев К.Ф., Киселев А.Н., Колесников Е.Г., Горьковой И.С., Убилава И.А., Кулиш Т.А. Современные технологии в диагностике и лечении острой бактериально-деструктивной пневмонии у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 5. № 1. С. 50-56. [Tarakanov V.A., Barova N.K., Shumlivaya T.P., Goloseev K.F., Kiselev A.N., Kolesnikov E.G., Gor'kovoij I.S., Ubilava I.A., Kulish T.A. Modern technologies in the diagnosis and treatment of acute bacterial-destructive pneumonia in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2015; 5(1):50-56. (In Russ.)]

6. Гисак С.Н., Головачева Т.В., Глаголев Н.В., Тулинов А.И., Баранов Д.А., Гаглоев В.М., Черников А.Н., Шестаков А.А., Казакова Н.М., Ятуев М.А. Современные особенности гнойной хирургической инфекции у детей – жителей Центрального Черноземья // Экология человека. 2010. № 1. С. 33-37. [Gisak S.N., Golovacheva T.V., Glagolev N.V., Tulinov A.I., Baranov D.A., Gagloev V.M., Chernikov A.N., Shestakov A.A., Kazakova N.M., Yatuev M.A. Modern features of purulent surgical infection in children – residents of the Central Chernozem region. *Human Ecology*. 2010; 1:33-37. (In Russ.)]

7. Стрелков Н.С., Разин М.П. Гематогенный остеомиелит у детей. М.: Гэотар-Медиа, 2018 [Strelkov N.S., Razin M.P. *Gematogennyi osteomielit u detei*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)]

8. Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Разин М.П., Шамсиев Ж.А. Распространенный аппендикулярный перитонит у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 208 с.: ил. [Shamsiev A.M., Yusupov Sh.A., Razin M.P., Shamsiev Zh.A. *Rasprostranennyi appendikulyarnyi peritonit u detei*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/97045357-5-PER-2019-1-208.

9. Разин М.П., Аксельров М.А., Минаев С.В., Дьяконов Д.А. Клинико-микробиологические параллели гнойно-септических заболеваний у детей // Медицинский альманах. 2019. № 5-6(61). С. 62-65. [Razin M.P., Aksel'rov M.A., Minaev S.V., D'yakonov D.A. Clinical and microbiological parallels of purulent-septic diseases in children. *Meditsinskii al'manakh*. 2019;5-6(61):62-65. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-5-62-65>.

10. Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А., Стрелков Н.С., Жидовинов А.А. Детская хирургия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 688 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A., Strelkov N.S., Zhidovinov A.A. *Detskaya khirurgiya: Textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)]

УДК 616.248-053.2:615.37

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10074

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Иллек Я.Ю., Соловьёва Г.В., Тарасова Е.Ю., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Мищенко И.Ю., Рысева Л.Л., Леушина Н.П., Вязникова М.Л.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: yanillek@gmail.com

Цель исследования: оценка эффективности иммуномодулирующей терапии у детей с тяжёлым течением атопической бронхиальной астмы.

Под наблюдением находились дети с тяжёлым течением атопической бронхиальной астмы, у которых в периоде обострения заболевания и при наступлении клинической ремиссии исследовали клинические показатели, функцию внешнего дыхания, гемограмму и иммунограмму. Наблюдаемые пациенты были подразделены на три группы в зависимости от характера проводимых лечебных мероприятий. Первая группа больных бронхиальной астмой получала комплексную общепринятую терапию, вторая группа больных бронхиальной астмой – комплексное лечение в сочетании с курсами инъекций Иммунофана, третья группа больных бронхиальной астмой – комплексное лечение в сочетании с курсами инъекций Полиоксидония.

У второй и третьей групп больных бронхиальной астмой, по сравнению с первой группой больных бронхиальной астмой, отмечалась более быстрая положительная динамика клинических показателей, улучшение функции внешнего дыхания, нормализация гемограммы и большинства параметров иммунологической реактивности, увеличение продолжительности клинической ремиссии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, клинико-лабораторные показатели, иммуномодулирующая терапия, клиническая ремиссия.

INFLUENCE OF IMMUNOMODULATING THERAPY ON CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN CHILDREN WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Illek Ya.Yu., Solovyova G.V., Tarasova E.Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Mishchenko I.Yu., Ryseva L.L., Leuschina N.P., Vязnikova M.L.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: yanillek@gmail.com

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of immunomodulating therapy in children with severe atopic bronchial asthma.

The children's clinical score, respiratory function, hemogram and immunogram were studied in the periods of disease exacerbation and remission. The observed patients were divided into three groups depending on the given treatment. The patients in Group 1 received complex conventional therapy. The patients in Group 2 received complex treatment in combination with Imunofan injections. The patients in Group 3 received complex treatment in combination with Polyoxidoniy injections.

The patients in Groups 2 and 3 showed a quick positive response to the treatment. Their respiratory function improved; their hemogram and immunologic reactivity returned to normal; duration of clinical remission became longer.

Keywords: children, bronchial asthma, clinical and laboratory parameters, immunomodulating therapy, clinical remission.

Введение

Главными показателями эффективности лечебных мероприятий при бронхиальной астме являются уменьшение и исчезновение клинических проявлений заболевания, улучшение функции внешнего дыхания и нормализация параметров иммунологической реактивности, увеличение продолжительности клинической ремиссии [1, 2, 5, 6]. В настоящей работе представлены результаты исследования клинико-функциональных и клинико-лабораторных показателей у группы детей с тяжёлым течением atopической бронхиальной астмы, получавших комплексную общепринятую терапию, у группы детей с тяжёлым течением atopической бронхиальной астмы, получавших комплексное лечение в сочетании с курсами инъекций Имунофана, и у группы детей с тяжёлым течением atopической бронхиальной астмы, получавших комплексное лечение в сочетании с курсами инъекций Полиоксидония. Основанием для включения иммуномодуляторов нового поколения в комплексное лечение больных бронхиальной астмой послужили данные литературы [3, 7, 8], свидетельствующие о противовоспалительном, противоотёчном, анальгезирующем, иммуномодулирующем, антиоксидантном и мембраностабилизирующем действиях Имунофана и Полиоксидония.

Цель исследования: определить влияние иммуномодулирующей терапии на клинико-функциональные и клинико-лабораторные показатели при тяжёлом течении atopической бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы

Под наблюдением в Кировской областной детской клинической больнице и Кировском областном детском консультативно-диагностическом центре находилось 143 ребёнка в возрасте 5–14 лет с тяжёлым течением atopической бронхиальной астмы (БА). При определении тяжести течения заболевания у пациентов использовали критерии, рекомендованные рабочей группой экспертов Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) и Научно-практической программы «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2004).

У наблюдаемых больных бронхиальной астмой в первые 1–2 дня пребывания в стационаре (период обострения заболевания) и перед выпиской из стационара (период клинической ремиссии) исследовали функцию внешнего дыхания, гемограмму и иммунограмму.

Для оценки функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой использовали метод

флоуметрии (регистрация и расчёт параметров «поток – объём»), который позволяет выявлять обструкцию на разных участках воздухоносных путей. Исследование флоуметрических показателей у пациентов осуществляли с применением пневмотахометра «Елтон». При этом определяли форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), пиковую скорость выдоха (ПСВ), максимальные объёмные скорости потока кривой в точках, соответствующих 25, 50 и 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), средние значения максимальных объёмных скоростей потока кривой в интервалах от 25 до 75% (СМОС₂₅₋₇₅) и от 75 до 85% (СМОС₇₅₋₈₅) форсированной жизненной ёмкости лёгких. Исследования проводили утром, натощак, до введения пациентам лекарственных средств; результаты выражали в процентах к должным значениям флоуметрических показателей. Контрольную группу в этих исследованиях составили 100 практически здоровых детей аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области РФ.

Гемограммы у больных бронхиальной астмой сравнивали с результатами клинического анализа крови у 128 практически здоровых детей того же возраста. Для оценки состояния иммунологической реактивности у больных бронхиальной астмой определяли содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3-л, CD4-л, CD8-л, CD20-л) в крови, содержание иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, E и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, исследовали показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов, содержание интерферона-альфа (ИФН-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) в сыворотке крови. Результаты этих исследований у больных бронхиальной астмой сравнивали с данными, полученными у 532 практически здоровых детей соответствующего возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области РФ.

Исследование гемограммы у больных бронхиальной астмой проводили общепринятым методом; результаты выражали в абсолютных цифрах. Для определения CD3-, CD4-, CD8- и CD20-лимфоцитов в крови у больных бронхиальной астмой использовали реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), где иммунофенотипирование проводится с помощью моноклональных антител ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8 и ЛТ20, изготовленных Нижегородским ООО НПК «Препарат».

Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкцией к набору реагентов «Имуноскрин-G, A, M, E ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); результаты выражали в г/л и МЕ/мл. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (Белокрыницкий Д.В., 1987); результаты выражали в ед. опт. пл.

Фагоцитарную активность нейтрофилов у больных бронхиальной астмой оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 1,1 мкм (Sigma, США), по методу Потаповой С.Г. с соавт. (1977); результаты выражали в процентах. Фагоцитарный индекс рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощённое одним нейтрофилом. Вместе с тем у больных бронхиальной астмой оценивали спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов, подсчитывая количество клеток, образующих гранулы нерастворимого диформаза (Петров Р.В. с соавт., 1992); результаты выражали в процентах.

Определение содержания интерферона-альфа, интерлейкина-1бета и фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск); результаты выражали в пкг/мл.

Наблюдаемые дети с тяжёлым течением бронхиальной астмы были подразделены на три группы в зависимости от характера проводимого лечения. Первая группа больных бронхиальной астмой (41 пациент) получала общепринятую терапию. Для купирования астматического приступа у них использовали ингаляции Беродуала (0,5–1,0 мл) через небулайзер и внутривенное введение Преднизолона (2 мг/кг) с последующим приёмом Преднизолона внутрь (1 мг/кг) в течение трёх дней. На второй день после купирования острого астматического приступа больным первой группы назначали гипоаллергенную диету, Бромгексин, Кетотифен, ЛФК и массаж, базисную противовоспалительную терапию (Бекотид, по 2 дозированные ингаляции (100 мкг) 4 раза в день, в течение года).

Второй группе больных бронхиальной астмой (31 пациент) наряду с указанным выше лечением со второго дня пребывания в стационаре назначали курс инъекций Имунофана (0,005%-ный раствор в дозе 0,1 мл на 1 год жизни (но не более 1,0 мл), подкожно, 1 раз в день, через два дня на третий, всего 10 инъекций). Имунофан (аргинил-альфа-аспартил-лизинваллил-тирозил-аргинин) стимулирует созревание CD3-лимфоцитов, повышает активность клеток-киллеров и восстанавливает соотношение CD4/CD8-лимфоцитов, нормализует содержание IgG, IgA, IgM и способствует понижению содержания реактинового IgE, увеличивает резервную возможность нейтрофилов к бактериальному киллингу, стабилизирует фосфолипиды клеточной мембраны и тормозит продукцию медиаторов воспаления, простагландинов и лейкотриенов, понижает активность ферментов печени, повышает стабильность мембран клеток и снижает повреждающее действие свободнорадикальных

продуктов [3]. Препарат не имеет противопоказаний к применению, не вызывает развития побочных реакций и осложнений, его можно использовать в сочетании с другими лекарственными средствами.

Третьей группе больных бронхиальной астмой (30 пациентов) наряду с общепринятым лечением со второго дня пребывания в стационаре назначали курс инъекций Полиоксидония (в дозе 0,1 мг/кг на воде для инъекций, внутримышечно, 1 раз в день, через два дня на третий, всего 10 инъекций). Полиоксидоний (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и 1,4-этиленпиперазина бромид) восстанавливает показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, фагоцитарную активность нейтрофилов, регулирует продукцию цитокинов, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность, обладает противовоспалительным и детоксикационным, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действиями [7, 8]. Препарат не имеет противопоказаний к применению, не вызывает развития осложнений и побочных реакций, его можно назначать в сочетании с разными лекарственными средствами.

Наблюдаемым нами пациентам второй и третьей групп с тяжёлым течением бронхиальной астмы лечение Имунофаном и Полиоксидонием начинали со второго дня после купирования острого астматического приступа. Всего в течение года больным этих групп проводилось по четыре курса лечения данными препаратами с интервалом между курсами в три месяца. Никаких осложнений и побочных реакций у пациентов, получавших лечение Имунофаном и Полиоксидонием, не регистрировалось.

Препараты Имунофан и Полиоксидоний использовались по специальному разрешительному протоколу ЛЭК. Согласие родителей получалось в каждом случае. Препараты приобретались ЛПУ по решению ВК.

Результаты, полученные при исследовании флуометрических показателей, гемограммы и параметров иммунологической реактивности у первой группы детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы, получавших комплексную общепринятую терапию, у второй группы детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы, получавших комплексное лечение в сочетании с Имунофаном, и у третьей группы детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы, получавших комплексное лечение в сочетании с Полиоксидонием, обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (δ) и средней квадратической ошибки (m), коэффициента достоверности различий между сравниваемыми величинами (p) с использованием таблицы Стьюдента – Фишера [4]. Обработку цифрового материала осуществляли на персональном компьютере в приложении Microsoft Office Excel Mac 2011. Результаты исследований, выполненных в группах детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы, сравнивали между собой и с результатами исследований у практически здоровых детей контрольной группы.

Результаты и их обсуждение

У наблюдаемых детей с тяжёлым течением атопической бронхиальной астмы возникновение астматических приступов регистрировалось с одинаковой частотой в дневное и ночное время, у большинства пациентов отмечалось повторение приступов в тече-

ние одних суток. Астматические приступы возникали у больных 1 раз в неделю и чаще, продолжаясь от 3 до 6 часов и больше. У больных наблюдались приступы лёгкой и средней степени тяжести, но чаще регистрировалась тяжёлая степень тяжести астматического приступа.

Результаты, полученные при исследовании флюометрических показателей, гемограммы и параметров иммунологической реактивности у детей с тяжёлым течением атопической бронхиальной астмы в периоде обострения заболевания (после купирования острого астматического приступа), представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Как следует из материала, приведенного в таблице 1, у детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы в периоде обострения заболевания констатировалось выраженное снижение ФЖЕЛ ($p < 0,001$), $ОФВ_1$ ($p < 0,001$), ПСВ ($p < 0,001$), $МОС_{25}$ ($p < 0,001$), $МОС_{50}$ ($p < 0,001$), $МОС_{75}$ ($p < 0,001$), $СМОС_{25-75}$ ($p < 0,001$), $СМОС_{75-85}$ ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы в периоде обострения заболевания отмечается обструкция и нарушение бронхиальной проходимости в верхних, средних и периферических отделах дыхательных путей.

В периоде обострения заболевания у детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы (таблица 2) отмечалось увеличение количества эритроцитов ($p < 0,001$), повышение содержания гемоглобина ($p < 0,01$) в крови и цветового показателя ($p < 0,001$), что можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма на гипоксию. Вместе с тем у пациентов в периоде обострения заболевания обнаруживалось (таблица 2) небольшое увеличение общего количества лейкоцитов ($p < 0,05$), значительное увеличение абсолютного количества моноцитов ($p < 0,001$) и выраженное увеличение абсолютного количества эозинофилов ($p < 0,001$) в крови, что является одним из признаков аллергического воспалительного процесса.

У детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы в периоде обострения заболевания (табл. 3) констатировались признаки нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что нашло отражение в уменьшении относительного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$) и CD8-лимфоцитов ($p < 0,05$) в крови, повышении содержания иммуноглобулинов G ($p < 0,001$), A ($p < 0,001$), M ($p < 0,001$) и резко выраженном повышении содержания иммуноглобулина E ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Вместе с тем у пациентов в периоде обострения заболевания отмечались признаки снижения неспецифической и противовирусной резистентности (таблица 3), что проявлялось в значительном снижении показателей фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$), снижении содержания интерферона-альфа ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов в периоде обострения заболевания (таблица 3) выявлялось резко выраженное повышение содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 бета и фактор некроза опухолей-альфа) в сыворотке крови ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

Во время пребывания в стационаре у детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы повторные астматические приступы не возникали, на фоне проводимой терапии констатировалось улучшение общего состояния, положительная динамика клинических

показателей и наступление клинической ремиссии. При этом у второй группы больных бронхиальной астмой, получавших комплексное лечение в сочетании с курсом инъекций Имунофана, и у третьей группы больных бронхиальной астмой, получавших комплексное лечение в сочетании с курсом инъекций Полиоксидония, регистрировалась более быстрая положительная динамика клинических показателей, нежели у первой группы больных бронхиальной астмой, получавших комплексную общепринятую терапию. Так, у второй и третьей групп больных бронхиальной астмой значительное улучшение общего состояния регистрировалось через 2-6 дней (в среднем через 4 дня) от начала иммуномодулирующей терапии. Улучшение отхождения мокроты отмечалось у них уже через 1-2 дня, урежение и исчезновение кашля – через 4-7 дней (в среднем через 5 дней), исчезновение влажных и сухих хрипов в лёгких – через 5-8 дней (в среднем через 6 дней), стабильное улучшение ПСВ ($> 80\%$, по данным пикфлоуметрии) – через 4-7 дней (в среднем через 5 дней), а стабильное уменьшение среднесуточной лабильности бронхов ($< 20\%$, по данным пикфлоуметрии) – через 3-5 дней (в среднем через 4 дня) от начала иммуномодулирующей терапии. У первой группы больных бронхиальной астмой положительная динамика указанных выше показателей отмечалась на 3-5 дней позже.

Данные, полученные при повторном исследовании флюометрических показателей, гемограммы и параметров иммунологической реактивности у наблюдаемых групп детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы за 1-2 дня перед выпиской из стационара (период клинической ремиссии), отражены в таблицах 1, 2 и 3.

Как следует из материала, приведенного в таблице 1, у первой группы больных бронхиальной астмой, получавших комплексную общепринятую терапию, в периоде клинической ремиссии констатировалось отсутствие достоверных изменений показателя ФЖЕЛ, но выявлялось понижение показателей $ОФВ_1$ ($p < 0,001$), ПСВ ($p < 0,001$), $МОС_{25}$ ($p < 0,001$), $МОС_{50}$ ($p < 0,001$), $МОС_{75}$ ($p < 0,001$), $СМОС_{25-75}$ ($p < 0,001$) и $СМОС_{75-85}$ ($p < 0,001$), что указывает на сохранение нарушения бронхиальной проходимости в верхних, средних и периферических отделах дыхательных путей. У второй и третьей групп больных бронхиальной астмой, получавших комплексное лечение в сочетании с курсом инъекций Имунофана и Полиоксидония (таблица 1), в периоде клинической ремиссии показатели ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ПСВ и $МОС_{25}$ существенно не отличались от значений этих показателей у практически здоровых детей, однако у больных сохранялось понижение $МОС_{50}$ ($p < 0,01$, $p < 0,01$), $МОС_{75}$ ($p < 0,01$, $p < 0,001$), $СМОС_{25-75}$ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и $СМОС_{75-85}$ ($p < 0,001$, $p < 0,001$), что указывает на нарушение бронхиальной проходимости преимущественно в периферических отделах дыхательных путей.

У первой группы больных бронхиальной астмой, получавших комплексную общепринятую терапию (табл. 2), в периоде клинической ремиссии выявлялось увеличение количества эритроцитов ($p < 0,001$) и повышение цветового показателя ($p < 0,001$), увеличение абсолютного количества эозинофилов ($p < 0,001$) в крови. В то же время у второй и третьей групп больных бронхиальной астмой, получавших комплексное лечение в сочетании с курсом инъекций Имунофана и Полиоксидония (табл. 2), в периоде

клинической ремиссии гемограмма существенно не отличалась от гемограммы у практически здоровых детей.

Исследования показали (табл. 3), что у первой группы больных бронхиальной астмой, получавших комплексную общепринятую терапию, в периоде клинической ремиссии констатировалось уменьшение относительного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$) и CD8-лимфоцитов ($p < 0,05$) в крови, повышение содержания иммуноглобулинов G ($p < 0,001$), A ($p < 0,05$), M ($p < 0,001$) и резко выраженное повышение содержания иммуноглобулина E ($p < 0,001$) в сыворотке крови, снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001$), фагоцитарного индекса ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$), снижение содержания интерферона-альфа ($p < 0,001$), выраженное повышение содержания интерлейкина-1бета ($p < 0,001$) и фактора некроза опухолей-альфа ($p < 0,001$) в сыворотке крови. У второй и третьей групп больных бронхиальной астмой, получавших комплексное лечение в сочетании с курсом инъекций Имунофана и Полиоксидония (табл. 3), в периоде клинической ремиссии регистрировалось повышение содержания иммуноглобулина E ($p < 0,01$, $p < 0,01$) и понижение содержания интерферона-альфа ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в сыворотке крови. Кроме того, у второй группы больных бронхиальной астмой в периоде клинической ремиссии выявлялось снижение фагоцитарного индекса ($p < 0,001$), а у третьей группы больных бронхиальной астмой – понижение фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,02$). Других изменений параметров иммунологической реактивности у второй и третьей групп больных бронхиальной астмой, получавших курсы инъекций Имунофана и Полиоксидония (табл. 3), в периоде клинической ремиссии не обнаруживалось.

После выписки из стационара катамнестическое наблюдение пациентов осуществлялось в течение года. Наблюдение показало, что у пациентов первой группы, получавших комплексную общепринятую терапию, возникали лёгкие и среднетяжёлые астматические приступы с интервалом в 2-3 недели в дневное и ночное время суток, но тяжёлых астматических приступов у них не отмечалось. Таким образом, у больных первой группы констатировалось сокращение общего количества астматических приступов в 2,5 раза. У пациентов второй и третьей групп, подвергавшихся во время пребывания в стационаре комплексному лечению в сочетании с курсом инъекций Имунофана и Полиоксидония и получивших в периоде диспансерно-поликлинического наблюдения три повторных курса иммуномодулирующей терапии, эпизоды затруднённого дыхания и лёгкие астматические приступы регистрировались с интервалами в 4-8 недель, что свидетельствует о сокращении общего

количества приступов в 6 раз. Это позволило у пациентов второй и третьей групп спустя 4 месяца после выписки из стационара уменьшить дозу препарата Бекотид в два раза (с 4 до 2 ингаляций в день).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что включение курсов инъекций Имунофана и Полиоксидония в комплексное лечение детей с тяжёлым течением atopической бронхиальной астмы во время пребывания в стационаре и в периоде диспансерно-поликлинического наблюдения обеспечивало более быстрое улучшение клинико-функциональных показателей, нормализацию гемограммы и большинства параметров иммунологической реактивности, значительно сокращало количество астматических приступов и увеличивало продолжительность клинической ремиссии.

Заключение

У детей с тяжёлым течением atopической бронхиальной астмы в периоде обострения заболевания (после купирования острого астматического приступа) отмечались признаки нарушения бронхиальной проходимости в верхних, средних и периферических отделах дыхательных путей, выявлялись изменения гемограммы, показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение неспецифической противомикробной и противовирусной резистентности, высокое содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Включение курсов инъекций иммуномодуляторов нового поколения в комплексное лечение больных бронхиальной астмой во время пребывания в стационаре приводило к более быстрой положительной динамике клинических показателей, улучшению бронхиальной проходимости, нормализации гемограммы и большинства параметров иммунологической реактивности. Проведение большим бронхиальной астмой во время диспансерно-поликлинического наблюдения трёх повторных курсов иммуномодулирующей терапии с интервалом в три месяца позволило добиться значительного сокращения количества астматических приступов, увеличения продолжительности клинической ремиссии и снижения тяжести течения заболевания. Высокая эффективность иммуномодулирующей терапии, безопасность и доступность, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать широкое использование её в комплексе лечебных мероприятий при тяжёлом течении atopической бронхиальной астмы у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Таблица 1

Флоуметрические показатели (в процентах от должных значений) у группы больных тяжёлой БА, получавших общепринятую терапию, и у групп больных тяжёлой БА, получавших лечение в сочетании с Имунофаном и Полиоксидонием (M±m)

| Показатели | Здоровые дети, n = 100 | Больные БА, период обострения, n = 143 | Больные БА, период клинической ремиссии | | |
|------------|------------------------|--|---|---|---|
| | | | получавшие общепринятую терапию, n = 41 | получавшие лечение в сочетании с Имунофаном, n = 31 | получавшие лечение в сочетании с Полиоксидонием, n = 30 |
| | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ФЖЕЛ | 104,20±0,84 | 75,68±7,43* | 95,79±6,95 | 99,12±6,54 | 98,92±6,89 |
| ОФВ ₁ | 104,10±0,77 | 72,89±5,97* | 87,94±4,80* | 97,50±5,48 | 97,45±5,92 |
| ПСВ | 105,30±1,07 | 68,15±5,81* | 80,37±3,50* | 97,62±5,43 | 96,56±6,89 |
| МОС ₂₅ | 107,20±1,21 | 64,47±6,94* | 78,07±5,95* | 95,88±6,89 | 97,53±5,48 |
| МОС ₅₀ | 106,90±1,29 | 58,12±7,21* | 72,89±5,86* | 88,56±5,64* | 90,56±5,49* |
| МОС ₇₅ | 106,00±1,39 | 61,64±6,43* | 74,34±7,30* | 86,83±6,83* | 88,47±5,58* |
| СМОС ₂₅₋₇₅ | 110,30±1,35 | 64,68±7,67* | 79,12±6,91* | 85,29±7,39* | 86,47±5,58* |
| СМОС ₇₅₋₈₅ | 110,10±2,31 | 58,89±6,00* | 70,36±6,79* | 84,36±7,21* | 83,46±6,21* |

Примечание: «*» – $p < 0,01-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

Таблица 2

Гемограммы у группы больных тяжёлой БА, получавших общепринятую терапию, и у групп больных тяжёлой БА, получавших лечение в сочетании с Имунофаном и Полиоксидонием (M±m)

| Показатели | Здоровые дети, n = 128 | Больные БА, период обострения, n = 143 | Больные БА, период клинической ремиссии | | |
|--|------------------------|--|---|---|---|
| | | | получавшие общепринятое лечение, n = 41 | получавшие лечение в сочетании с Имунофаном, n = 31 | получавшие лечение в сочетании с Полиоксидонием, n = 30 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,33±0,03 | 4,81±0,13* | 4,65±0,07* | 4,41±0,09 | 4,43±0,06 |
| Гемоглобин, г/л | 133,4±1,1 | 140,6±3,2* | 135,0±2,5 | 136,3±1,9 | 137,2±1,5 |
| Цветовой показатель | 0,92±0,01 | 1,02±0,02* | 1,04±0,02* | 0,93±0,03 | 0,93±0,03 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,72±0,17 | 8,70±0,86* | 7,15±0,40 | 7,28±0,70 | 7,43±0,82 |
| Лейкоцитарная формула, 10 ⁹ /л: | | | | | |
| п/я нейтрофилы | 0,21±0,01 | 0,30±0,07 | 0,18±0,02 | 0,22±0,03 | 0,24±0,05 |
| с/я нейтрофилы | 3,70±0,09 | 4,52±0,57 | 3,61±0,28 | 3,64±0,25 | 3,85±0,24 |
| лимфоциты | 2,33±0,05 | 2,76±0,29 | 2,70±0,24 | 2,84±0,31 | 2,64±0,24 |
| моноциты | 0,32±0,01 | 0,58±0,07* | 0,35±0,03 | 0,33±0,04 | 0,42±0,05 |
| эозинофилы | 0,15±0,01 | 0,60±0,11* | 0,30±0,04* | 0,19±0,02 | 0,16±0,01 |
| СОЭ, мм/ч | 5,5±0,4 | 8,1±1,7 | 8,4±1,9 | 7,6±1,3 | 7,8±1,2 |

Примечание: «*» – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

Таблица 3

Показатели иммунологической реактивности у группы больных тяжёлой БА, получавших общепринятую терапию, и у групп больных тяжёлой БА, получавших лечение в сочетании с Имунофаном и Полиоксидонием (M±m)

| Показатели | Здоровые дети, n = 532 | Больные БА, период обострения, n = 143 | Больные БА, период клинической ремиссии | | |
|----------------------------|------------------------|--|---|---|---|
| | | | получавшие общепринятое лечение, n = 41 | получавшие лечение в сочетании с Имунофаном, n = 31 | получавшие лечение в сочетании с Полиоксидонием, n = 30 |
| CD3-л, % | 53,20±0,68 | 46,10±2,04* | 47,56±1,13* | 49,80±1,98 | 50,87±1,82 |
| CD3-л, 10 ⁹ /л | 1,21±0,05 | 1,23±0,11 | 1,31±0,08 | 1,40±0,12 | 1,32±0,87 |
| CD4-л, % | 49,20±1,32 | 46,78±2,75 | 44,57±2,63 | 46,00±2,18 | 44,74±2,17 |
| CD4-л, 10 ⁹ /л | 0,59±0,02 | 0,57±0,05 | 0,58±0,03 | 0,64±0,05 | 0,59±0,05 |
| CD8-л, % | 25,47±0,96 | 21,71±1,35* | 22,26±1,05* | 22,73±1,14 | 25,84±1,49 |
| CD8-л, 10 ⁹ /л | 0,31±0,01 | 0,27±0,02 | 0,29±0,02 | 0,32±0,03 | 0,34±0,04 |
| CD20-л, % | 28,20±0,43 | 27,68±1,09 | 27,42±1,41 | 27,58±1,21 | 26,63±0,87 |
| CD20-л, 10 ⁹ /л | 0,67±0,02 | 0,75±0,08 | 0,66±0,05 | 0,77±0,07 | 0,69±0,06 |
| IgG, г/л | 9,44±0,18 | 10,94±0,34* | 10,47±0,28* | 9,37±0,45 | 10,16±0,43 |
| IgA, г/л | 1,10±0,05 | 1,55±0,14* | 1,57±0,21* | 1,33±0,12 | 1,31±0,26 |
| IgM, г/л | 1,17±0,05 | 1,95±0,23* | 2,10±0,26* | 1,29±0,10 | 1,55±0,22 |
| IgE, МЕ/мл | 164±41 | 1512±218* | 1459±241* | 727±195* | 348±49* |
| ЦИК, ед. опт. пл. | 0,076±0,003 | 0,079±0,008 | 0,080±0,009 | 0,079±0,012 | 0,061±0,010 |
| ФАН, % | 69,13±1,24 | 51,54±3,06* | 62,00±1,35* | 64,32±2,23 | 59,84±3,54* |
| ФИ | 10,67±0,18 | 8,24±0,55* | 8,25±0,24* | 9,42±0,20* | 9,45±0,61 |
| НСТ-тест, % | 19,17±0,75 | 13,43±0,93* | 16,71±0,66* | 17,64±0,90 | 18,18±1,74 |
| ИФН-α, пкг/мл | 18,7±0,8 | 5,1±0,7* | 5,7±0,3* | 13,5±1,4* | 5,9±0,7* |
| ИЛ-1β, пкг/мл | 16,3±1,1 | 429,6±43,2* | 477,5±56,3* | 39,8±12,4 | 60,2±29,5 |
| ФНО-α, пкг/мл | 8,1±1,0 | 151,6±12,8* | 104,5±37,5* | 28,6±11,5 | 49,3±27,9 |

Примечание: «*» – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

Литература/References

1. Балаболкин И.И., Ляпунов А.В., Рылеева И.В., Юхтина Н.В., Намазова Л.С., Лукина О.Ф., Ларькова И.А., Тюменцева Е.С. Бронхиальная астма у детей. В кн: Детская аллергология. Руководство для врачей (под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина). Москва, 2006. С. 298-371. [Balabolkin I.I., Lyapunov A.V., Ryleeva I.V., Yuhtina N.V., Namazova L.S., Lukina O.F., Larkova I.A., Tyumentseva E.S. Bronchialnaya asthma u detei. In: Detskaya allergologia. Rukovodstvo dlya vrachei (Baranov A.A., Balabolkin I.I., editors). Moscow, 2006. (In Russ.)]
2. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Муратова Н.Г. Атопическая бронхиальная астма у детей. Киров, 2008. 160 с. [Illek Ya.Yu., Zaytseva G.A., Muratova N.G.: Atopicheskaya bronchialnaya asthma u detei. Kirov, 2008. 160 p. (In Russ.)]
3. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г., Тутельян А.В., Доминина А.В. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. Москва, 1998. 120 с. [Lebedev V.V., Shelepova T.M., Stepanov O.G., Tutel'yan A.V., Dominina A.V. Imunofan – regulatornyi peptid v terapii infektsionnykh i neinfektsionnykh boleznei. Moscow, 1998. 120 p. (In Russ.)]
4. Мерков А.М., Поляков Л.Е.: Санитарная статистика. Ленинград, 1974. 312 с. [Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitarnaya statistika. Leningrad, 1974. 312 p. (In Russ.)]
5. Научно-практическая программа Союза педиатров России и Международного фонда охраны здоровья матери и ребёнка «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика». Москва, 2004. 38 с. [Nauchno-practicheskaya programma Soyuzu pediatrov Rossii i Mezhdunarodnogo fonda okhrany zdorovya materi i rebenka «Bronkhialnaya asthma u detei: diagnostika, lechenie i profilaktika». 2004. 38 p. (In Russ.)]
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Москва, 1997. 96 с. [Natsionalnaya programma «Bronkhialnaya asthma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika». Moscow, 1997. 96 p. (In Russ.)]
7. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.М. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известным механизмом действия // Иммунология. 2000. № 5. С. 19-24. [Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.M. Polyoxidonium – a new generation of immunomodulators with a known mechanism of action. *Immunologiya*. 2000;5:19-24 (In Russ.)]
8. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизмы действия и клиническое применение. Москва, 2000. 84 с. [Pinegin B.V., Saraf A.S. Otechestvennyi immunomodulator Polyoxidonium: mekhanizmy deistviya i klinicheskoe primenenie. Moscow, 2000. 84 p. (In Russ.)]

УДК 616.133:616.379-008.64:616-056.25

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10075

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г., Мухамедов В.В., Чебыкина Е.С., Вискова А.А., Сычков Н.А.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: lena.w43@mail.ru

Цель исследования: изучение особенностей комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ОСА) у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением.

В ходе исследования сформирована группа больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением (n=32). Группу сравнения (n=23) составили больные с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Оценивали: показатели углеводного и липидного обменов, результаты дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА).

Более выраженные атеросклеротические изменения ОСА были выявлены у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением. Наиболее значимые параметры толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) с большей частотой встречались среди больных основной группы. Также среди больных этой группы была установлена более значимая гипертриглицеридемия (относительно группы сравнения) ($2,05 \pm 0,83$ vs $1,48 \pm 0,85$ ммоль/л; $p=0,0064$).

Более выраженные атеросклеротические изменения общей сонной артерии определяются у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением. На фоне повышения уровня атерогенных параметров липидного профиля отмечается более выраженная гипертриглицеридемия, что указывает на возможность более агрессивного развития атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: толщина комплекса интима-медиа, атеросклероз, сахарный диабет II типа, ожирение, дислипидемия.

FEATURES OF THE INTIMA MEDIA COMPLEX OF THE COMMON CAROTID ARTERY IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES IN COMBINATION WITH OBESITY

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: lena.w43@mail.ru

Purpose: to study the features of the intima-media complex of the common carotid artery (CCA) in patients with type II diabetes in combination with obesity.

In the course of the study, the group of patients with type II diabetes in combination with obesity was formed (n=32). The comparison group (n=23) was composed of patients with normal body mass index (BMI). Carbohydrate and lipid exchange indices, results of duplex scanning of extracranial department of brachycephalic arteries (BCA) were evaluated.

More pronounced atherosclerotic changes in CCA have been identified in patients with type II diabetes in combination with obesity. The most significant parameters of the thickness of the intima-media complex (TKIM) were found with greater frequency among patients of the main group. Also among patients of this group more significant hypertriglyceridemia was established (concerning group of comparison) (2.05 ± 0.83 vs 1.48 ± 0.85 mmol/l; $p=0.0064$).

More pronounced atherosclerotic changes in the common carotid artery are determined in type II diabetes patients in combination with obesity. Against the background of the increase in the level of atherogenic parameters of the lipid profile, more pronounced hypertriglyceridemia is observed, which indicates the possibility of more aggressive development of the atherosclerotic process.

Keywords: thickness of intima-media complex, atherosclerosis, type II diabetes, obesity, dyslipidemia.

Введение

Связанная с атеросклерозом патология сердечно-сосудистой системы является одной из основных причин смертности и инвалидизации среди населения во всем мире. Так, согласно данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1]. При этом сахарный диабет – один из ведущих факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза.

Основная проблема лечения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, заключается в том, что как таковое лечение начинается уже при появлении клинических симптомов. В частности, коррекция основных факторов риска начинается лишь при манифестации стенокардии или остром коронарном синдроме. В то же время пациенты, имеющие начальные проявления атеросклероза коронарных, сонных, артерий нижних конечностей, во многих случаях остаются необследованными и не получают необходимых рекомендаций по изменению образа жизни, профилактическому приему лекарственных препаратов [1]. Именно поэтому задача раннего выявления атеросклероза остается крайне актуальной.

Атеросклеротический процесс сопровождается структурными и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы. В качестве скринингового, доступного и относительно недорогого метода для выявления ранних изменений все шире используется метод ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий [2]. Ряд зарубежных исследований подчеркивает негативное влияние различных факторов риска атеросклероза на показатель толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА). У молодых пациентов с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале Framingham Risk Scores (FRS), согласно полученным данным УЗИ сонных артерий, были обнаружены начальные атеросклеротические изменения, что может указывать на прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях [3]. Исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с определением ТКИМ на современном этапе представляет метод выбора при неинвазивном

скрининге с целью выявления ранних проявлений атеросклероза.

Целью исследования явилось изучение особенностей комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) у больных сахарным диабетом II типа (СД2) в сочетании с ожирением.

Материал и методы

В открытое проспективное клиническое исследование были включены 55 больных сахарным диабетом II типа (средний возраст $61,7 \pm 7,0$ лет), проходивших плановое стационарное лечение в отделениях терапевтического профиля КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Группу исследования (I группу) составили 32 больных СД2 в сочетании с ожирением (9 мужчин и 23 женщины). В группу сравнения были включены 23 больных сахарным диабетом II типа (8 мужчин, 15 женщин), имевших нормальный индекс массы тела.

Критерии включения: сахарный диабет II типа, возраст от 35 до 75 лет; согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст пациента до 35 лет и старше 75 лет; наличие хронической почечной и печеночной недостаточности, сахарный диабет I типа, тяжелая сердечная недостаточность, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гепатиты В и С, злоупотребление алкоголем.

В качестве базисной терапии больные обеих групп получали статины, пероральные сахароснижающие препараты. Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое обследование больных включало исследование функциональных и лабораторных параметров. Всем больным выполнялось дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий на аппарате VIVID E9 (США). Оценивали: ОСА, бифуркацию ОСА, ТКИМ (измерение производилось на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации ОСА). При оценке каротидного русла использовали рекомендации, предложенные экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2018). За наличие бляшки считали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) $>1,5$ мм или локальное увеличение толщины

на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением КИМ в прилежащих участках сонной артерии [4]. Процент стеноза рассчитывали при поперечном сканировании ОСА как отношение площади атеросклеротической бляшки к общей площади сосуда [5].

Полученный фактический материал был обработан методом вариационной статистики с вычислением средних величин (М), среднего квадратического отклонения (σ), ошибки средней (m). Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 , при числе наблюдений менее 5 применяли точный критерий Фишера (F). За статистически значимый принимался уро-

вень достоверности при $p < 0,05$ (по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни). Зависимость между признаками оценивалась при помощи коэффициента парной корреляции (r), его ошибки (mr) и уровня значимости различий (по t-критерию Стьюдента). Расчеты производились при помощи программы SPSS 11.0.

Результаты и их обсуждение

Сформированные группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, длительности основного заболевания (СД2) и сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) (табл. 1).

Таблица 1

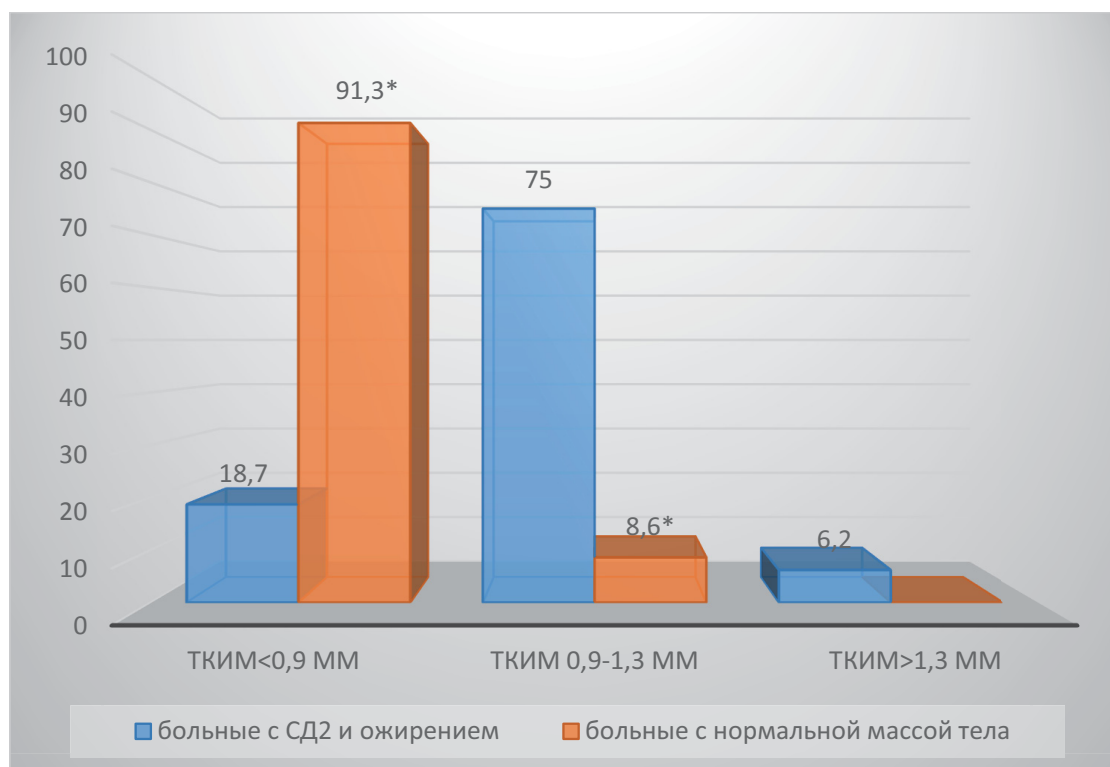
Клиническая характеристика больных сахарным диабетом II типа

| Параметры | I группа (n=32) | Группа сравнения (n=23) |
|--|-----------------|-------------------------|
| Возраст, лет (M±m) | 62,54±5,76 | 61,43±6,53 |
| Мужчины, абс. (%) | 9 (28) | 8 (34,7) |
| Женщины, абс. (%) | 23(72) | 15(65,3) |
| Табачная зависимость, абс. (%) | 6 (18,7) | 5(21,7) |
| Сердечно-сосудистые события в анамнезе, абс. (%) | 9 (28,1) | 7 (30,4) |
| Артериальная гипертензия, абс. (%) | 32(100) | 23(100) |
| ИМТ, кг/м ² (M±m) | 34,48±2,88 | 23,38±1,79* |
| НвА1С, % (M±m) | 8,23±1,73 | 7,05±1,1* |
| Длительность СД2, лет (M±m) | 11,39±6,72 | 8,21±4,43 |
| Длительность АГ (M±m) | 12,41±5,2 | 11±5,42 |

Примечание: * – уровень значимости различий между группами $p < 0,05$.

Анализ данных дуплексного сканирования БЦА наглядно продемонстрировал, что атеросклеротические изменения ОСА (утолщение комплекса интимедиа 0,9 мм и более) значимо чаще встречались у

больных СД2 и ожирением, чем у больных группы сравнения (75% vs 8,6%, $\chi^2=28,1$, $p=0,00021$), что свидетельствует о более выраженном атеросклерозе ОСА при сочетании СД2 и ожирения (рис. 1).



Примечание: * – значимость различий между группами, $p < 0,05$.

Рис. 1. Сравнительный анализ показателя ТКИМ ОСА у больных сахарным диабетом II типа

Также у 6,2% больных I группы было выявлено увеличение показателя ТКИМ > 1,3 мм. В группе сравнения отсутствовали пациенты, имевшие ТКИМ > 1,3 мм ($\chi^2=1,49$, $p=0,2$). Подтверждением значимых атеросклеротических изменений ОСА послужило и значимое преобладание показателя ТКИМ у больных I группы – $1,05 \pm 0,22$ мм (от 0,6 мм до 1,4 мм) в сравнении с группой контроля – $0,72 \pm 0,109$ мм (от 0,5 мм до 0,9 мм) ($p=0,0075$). Значимых различий между параметром ТКИМ правой ОСА и левой

ОСА в I группе и группе сравнения мы не установили ($p=0,5$ и $p=0,37$ соответственно).

Для оценки степени стенозирования согласно полученным результатам дуплексного сканирования ОСА нами учитывались: стеноз менее 50%, клинически незначимое сужение; стеноз от 50% до 75%; стеноз более 75%. Анализ результатов весьма убедительно показал более выраженное атеросклеротическое поражение сонных артерий в группе больных СД2 с сочетанием (табл. 2).

Таблица 2

Степень стенозирования сонных артерий у больных I группы и группы сравнения

| Показатель | Бифуркация общей сонной артерии | | Устье внутренней сонной артерии | |
|--|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | I группа (n=32) | Группа сравнения (n=23) | I группа (n=32) | Группа сравнения (n=23) |
| % стеноза < 50 слева; абс. (%) справа; абс. (%) | 15(46,9) 18(56,3)* | 11(47,8) 5(21,7) | 17(53,1) 9(28,1) | 7(30,4) 3(13) |
| % стеноза 50–75 слева; абс. (%) справа; абс. (%) | 6(18,8)* 5(15,6)* | 0 0 | 1(3,1) 2(6,25) | 2(8,7) 1(4,3) |
| % стеноза >75 слева; абс. (%) справа; абс. (%) | 0 0 | 0 0 | 0 1(3,1) | 0 0 |
| Ангиохирургические операции в анамнезе слева; абс. (%) справа; абс. (%) | 0 0 | 1(4,3) 0 | 1(3,1) 0 | 0 0 |

Примечание: * – уровень значимости различий между группами $p < 0,05$.

Результаты проведенного анализа лабораторных показателей продемонстрировали, что у больных I группы имелось превышение референсных значений атерогенных параметров липидного профиля: общий холестерин (ОХС) – $4,99 \pm 1,23$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – $2,97 \pm 1,07$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) – $2,05 \pm 0,83$ ммоль/л. Также у

пациентов этой группы выявлен более высокий уровень ТГ по сравнению с больными группы контроля ($2,05 \pm 0,83$ vs $1,48 \pm 0,85$ ммоль/л, $p=0,0064$). Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных I группы оказался ниже, чем в группе сравнения ($1,1 \pm 0,24$ vs $1,31 \pm 0,307$ ммоль/л, $p=0,011$) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика лабораторных показателей у больных I группы и группы сравнения (M±m)

| Параметры | I группа (n=32) | Группа сравнения (n=23) |
|---------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Общий холестерин, ммоль/л | $4,99 \pm 1,23$ | $4,74 \pm 0,77$ |
| Триглицериды, ммоль/л | $2,05 \pm 0,83$ | $1,48 \pm 0,85^*$ |
| ЛПВП, ммоль/л | $1,1 \pm 0,24$ | $1,31 \pm 0,3^*$ |
| ЛПНП, ммоль/л | $2,97 \pm 1,07$ | $2,71 \pm 0,71$ |
| СКФ, мл/мин./1,73м ² | $83,36 \pm 14,02$ | $87,76 \pm 15,4$ |
| Глюкоза плазмы крови, ммоль/л | $7,83 \pm 2,29$ | $5,31 \pm 0,42^*$ |

Примечание: * – уровень значимости различий между группами $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа выявлено наличие прямой положительной взаимосвязи в основной группе между уровнем ТГ и ИМТ ($r=0,537$, $p=0,009$) и гликемией натощак ($r=0,37$, $p=0,0053$), что определяет возможность дальнейшего прогрессирования атеросклеротических процессов.

Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования различной сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. У пациентов с СД2 и ожирением характерным проявлением дислипидемии является, наравне с высоким уровнем ЛПНП, высокий уровень ТГ и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также низкий уровень ЛПВП. Такое состояние принято называть смешанной, или комбинированной, дислипидемией [6].

Смешанная дислипидемия является чрезвычайно распространенным состоянием. По данным исследования NHAMES, такая ситуация отмечается у 62% кардиологических больных. Среди 22 063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ЛПВП наблюдался у 38,8% и 26% соответственно [7]. При этом каждая составляющая данной триады представляет собой независимый фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), а наличие всех компонентов у пациентов даже без сахарного диабета II типа увеличивает риск ИБС в 3-5 раз [8].

Преобладающим механизмом, лежащим в основе атеросклеротического процесса при гипертриглицеридемии, является перепроизводство в пече-

ни частиц ЛПОНП. Отмечено, что при атерогенной смешанной дислипидемии происходит перенос ТГ из ЛПОНП в ЛПНП и одновременно с этим перенос эфиров холестерина (ХС) из ЛПНП в ЛПОНП. Появляется дополнительный путь атерогенеза: ЛПОНП, потерявшие часть ТГ в обмен на ХС, становятся более мелкими, что значительно повышает их атерогенность (способность проникать в стенку сосуда). Кроме того, у пациентов с атерогенной смешанной дислипидемией повышено содержание малых плотных липопротеинов низкой плотности (млЛПНП), которые еще легче проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров, более подвержены перекисному окислению, чаще задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия, за счет увеличения синтеза тромбосана повышают активность тромбоцитов, не связываются с рецепторами печени и, следовательно, медленнее выводятся из кровотока, приводя к ускорению атерогенеза [7].

Заключение

У больных СД2 в сочетании с ожирением отмечаются более выраженные атеросклеротические изменения общей сонной артерии по сравнению с больными, не имеющими ожирения.

При сочетании с ожирением у больных сахарным диабетом II типа на фоне повышенных уровней атерогенных параметров липидного профиля отмечается более выраженная гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП, что указывает на возможность более агрессивного развития атеросклеротического процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Кухарчук В.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва, 2020 г. Ассоциация медицинских работников «Евразийская ассоциация кардиологов». URL: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf (Дата обращения: 14.04.2020). [Kukharchuk V.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Available at: URL: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf (accessed 14.04.2020).]

2. Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. Особенности состояния общих сонных артерий у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастроудоденальной патологией // Вятский медицинский вестник. 2017. Т. 55. №3. С. 15-19. [Prikhodko

M.N., Andreev K.V., Simonova Zh.G. Evaluation of common carotid status in patients with stable angina and gastroduodenal pathology. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2017; 55(3):15-19. (In Russ.)]

3. Eleid M.F., Lester S.J., Wiedenbeck T.L., Patel S.D., Appleton C.P., Nelson M.R., et al. Carotid Ultrasound Identifies High Risk Subclinical Atherosclerosis in Adults with Low Framingham Risk Scores. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010; 23(8): 802–808.

4. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

5. Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю., Онянова В.А. Изменения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с артериальной гипертензией // Сахарный диабет. 2014. №1. С. 41–46. [Bondar' I.A., Demin A.A., Shabel'nikova O.Yu., Onyanova V.A. Assessment of carotid intima-media thickness in patients with type II diabetes mellitus and arterial hypertension. *Diabetes Mellitus*. 2014;1:41–46. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2014141-46

6. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C., et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis Supplements*. 2015;19:1-12. doi: 10.1016/S1567-5688(15)30001-5.

7. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Шестакова М.В., Гуревич В.С., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Ахмеджанов Н.М., Бубнова М.Г., Галявич А.С., Гордеев И.Г., Ежов М.В., Карпов Ю.А., Константинов В.О., Недогода С.В., Нифонтов Е.М., Орлова Я.А., Панов А.В., Сайганов С.А., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Уразгильдеева С.А., Халимов Ю.Ш. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов // Российский кардиологический журнал. 2019. Т.24. №9. С. 44-51. [Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Shestakova M.V., Gurevich V.S., Sergienko I.V., Alieva A.S., Akhmedzhanov N.M., Bubnova M.G., Galyavich A.S., Gordeev I.G., Yezhov M.V., Karpov Yu.A., Konstantinov V.O., Nedogoda S.V., Nifontov E.M., Orlova Y.A., Panov A.V., Saiganov S.A., Skibitsky V.V., Tarlovskaya E.I., Urazgildeeva S.A., Halimov Yu. Sh. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):44-51 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51

8. Драпкина О.М., Буеверова Е.Л., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Атеросклероз и дислипидемии. 2010. №1. С. 25-31. [Drapkina O.M., Bueverova E.L., Ivashkin V.T. Atherogenic dyslipidemia and liver. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2010;1:25-31. (In Russ.)]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА ЭНДОМЕТРИЯ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ 16S рРНК У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Лызикова Ю.А.

УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь (246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5), e-mail: Lyzikovayulia@yandex.by

Для исследования микробиоты у пациенток с хроническим эндометритом в данном исследовании использован метод секвенирования субъединицы 16S рибосомальной РНК (рРНК), уникальной для каждой бактерии и содержащей определенное число переменных участков, служащих идентификатором генов. Метод дает возможность провести видовую идентификацию микробных сообществ в полости матки.

Цель исследования: определить микробиологический состав эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом с использованием метода секвенирования 16S рРНК.

Проведено проспективное «случай – контроль» исследование, обследовано 128 пациенток репродуктивного возраста. На основании иммуногистохимического исследования эндометрия у 91 (71,09%) пациентки диагностирован хронический эндометрит, они составили основную группу. Группу сравнения составили 37 (28,91%) пациенток без иммуногистохимических признаков хронического эндометрита. Хронический эндометрит ассоциирован с бесплодием у 68 (74,73%) пациенток ($\chi^2=20,08$, $p<0,001$), с замершей беременностью – у 15 (16,48%) ($\chi^2=4,57$, $p=0,03$), с невынашиванием беременности – у 11 (12,09%) ($\chi^2=4,89$, $p=0,03$). Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89%) пациенток без хронического эндометрита и у 83 (91,21%) пациенток основной группы. У большинства пациенток группы сравнения в полости матки выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2=31,80$, $p<0,001$), в основной группе у 45 (52,75%) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($\chi^2=24,97$, $p<0,001$).

Микробный состав эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом представляет собой сочетание более 4 возбудителей различных видов. Полученные данные указывают на необходимость исследования материала из полости матки путем секвенирования 16S рРНК у пациенток с нарушением репродуктивной функции перед планированием беременности.

Ключевые слова: хронический эндометрит, секвенирование 16S рРНК, иммуногистохимическое исследование.

DETERMINING THE MICROBIOLOGICAL COMPOSITION OF THE ENDOMETRIUM BY 16S rRNA SEQUENCING IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Lyzikova Yu. A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus (246000, Gomel, Lange St., 5), e-mail: Lyzikovayulia@yandex.by

To study the microbiota in patients with chronic endometritis, the method of sequencing the 16S subunit of ribosomal RNA (rRNA) was used. This subunit is unique for each bacterium and contains a certain number of variable sites that serve as a gene identifier. The method provides species identification of microbial communities in the uterine cavity.

The aim of the study was to determine the microbiological composition of the endometrium in patients with chronic endometritis using the 16S rRNA sequencing method.

A prospective «case-control» study was used, 128 patients of reproductive age were examined. 91 (71.09%) patients with chronic endometritis made up the study group. The comparison group consisted of 37 (28.91%) patients without immune and histo-chemical signs of chronic endometritis. Chronic endometritis is associated with infertility in 68 (74.73%) patients ($\chi^2=20.08$, $p<0.001$), with missed abortion – in 15 (16.48%) ($\chi^2=4.57$, $p=0.03$), with miscarriage – in 11 (12.09%) ($\chi^2=4.89$, $p=0.03$) cases. The genetic material of microorganisms in the uterine cavity was determined in 34 (91.89%) patients without chronic endometritis and in 83 (91.21%) patients of the study group by sequencing of the 16S rRNA gene. In the majority of patients in the comparison group, one type of microorganisms was isolated in the uterine cavity ($\chi^2=31.80$, $p<0.001$); in the study group, 45 (52.75%) had a combination of four or more microorganisms ($\chi^2=24.97$, $p<0.001$).

The microbial composition of the endometrium in patients with chronic endometritis consists of combination of more than 4 pathogens of different types. The obtained data indicates the need to study the material from the uterine cavity by sequencing 16S rRNA in patients with reproductive dysfunction before planning pregnancy.

Keywords: chronic endometritis, 16S rRNA sequencing, immune-histochemical study.

Введение

Изучение микробиоты матки и ее влияние на успешность имплантации и репродуктивную функцию является предметом научных исследований последних лет [1, 2, 3]. Большая часть работ, описывающих микробиоту репродуктивного тракта, ранее основывались на культуральных методах диагностики. Так, в 2005 году Andrews W. с соавторами провели исследование по изучению состава микрофлоры у пациенток, имевших в анамнезе спонтанные преждевременные роды, индуцированные преждевременные роды и срочные роды. По данным исследователей, не получено существенной разницы в микробной обсемененности эндометрия у обследованных пациенток [4]. Однако характеристика микробных сообществ на основании культуральных методов связана с ограничениями, поскольку среди выявляемых микроорганизмов доминируют быстрорастущие аэробные виды, оставляя незамеченными редкие виды, требующие определенных условий культивирования [5].

Использование молекулярных методов диагностики позволило выявить виды микроорганизмов, не определяемые другими методами, в органах, которые ранее считались стерильными [6, 7, 8]. Так, в 2015 году Mitchell С.М. с соавторами исследовали материал из матки и эндометриальную жидкость, полученную во время гистерэктомий, методом количественной ПЦР. Результаты показали, что анаэробные возбудители обнаруживаются не только в вагинальных образцах, но и в эндометрии. Авторами также были получены различия между вагинальными и эндометриальными образцами. В то время как *A.vaginae* наиболее часто обнаруживался во влагалище, в эндометрии преобладали *L. iners*. Следует отметить, что 95% образцов, полученных из полости матки, показали наличие бактериальной флоры [9].

Вместо оценки присутствия определенного вида бактерий при культуральном исследовании и ПЦР-исследовании ампликонное секвенирование гипервариабельной 16S-области рибосомной РНК позволяет идентифицировать все виды микроорганизмов, присутствующие в образце. Метагеномно-молекулярный подход секвенирования 16S рРНК позволяет получить более полное представление, отражающее разнообразие и относительное обилие микробиоты [10]. С появлением методов метагеномного анализа стало возможным установить не только микробный состав биотопов, но и оценить их вклад в развитие патологии репродуктивных органов. Использование метода диагностики с помощью секвенирования фрагмента гена 16S рРНК позволило обнаруживать микробиоту с низкой биомассой, что перевернуло представление о том, что матка является стерильным органом [11].

Не вызывает сомнений тот факт, что фертильность зависит от рецептивного состояния эндометрия, на которое влияют гормональные и анатомические факторы, а также иммунная система. На основании данных последних исследований, на местный и системный иммунитет большое влияние оказывает также микробиота. Соответственно, микробиом эндометрия обуславливает успех имплантации. Материнская микробная колонизация способствует развитию будущего ребенка за счет обеспечения микроэлементами, метаболизма ксенобиотиков и повышения конверсии энергии [12, 13]. В настоящее время

концепция «стерильной матки», парадигмы, согласно которой плод растет в стерильной среде, все больше подвергается сомнению [14]. В том случае, если бактерии присутствуют в матке еще до беременности, то необходимо изучать, какие микроорганизмы ассоциированы с неблагоприятным исходом беременности и требуется ли их элиминация.

Для исследования микробиоты у пациенток с хроническим эндометритом в данном исследовании использован метод секвенирования субъединицы 16S рРНК, уникальной для каждой бактерии и содержащей определенное число переменных участков, служащих идентификатором генов. Метод не является количественным, однако дает возможность провести видовую идентификацию микробных сообществ. Главной целью метагеномики является секвенирование всех геномов для установления видового состава и метаболических взаимосвязей в сообществе. При секвенировании вся ДНК, которая находится в пробирке, используется для исследования. Это позволяет анализировать все микроорганизмы, входящие в состав сообществ данного образца.

Цель исследования: определить микробиологический состав эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом с использованием метода секвенирования 16S рРНК.

Материал и методы

Проведено проспективное «случай – контроль» исследование. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, наличие нарушений репродуктивной функции, прегравидарная подготовка, информированное согласие пациентки. Критерии исключения: беременность, острые или хронические заболевания в стадии обострения, гормональная терапия, неопластические процессы, антифосфолипидный синдром.

Обследовано 128 пациенток репродуктивного возраста. На основании иммуногистохимического исследования эндометрия у 91 (71,09%) пациентки диагностирован хронический эндометрит, они составили основную группу. У 37 (28,91%) пациенток иммуногистохимические признаки хронического эндометрита не выявлены, что позволило включить их в группу сравнения. У всех обследованных пациенток изучен микробный состав эндометрия с помощью метода секвенирования 16S рРНК.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции или на 20–21-й день менструального цикла с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Для иммуногистохимического исследования на ротормом микротоме Microm HM 304E (Thermo Scientific, Германия) из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности. В данном исследовании использовали первичные готовые к использованию моноклональные мышьяные антитела к CD56 и FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США).

Выделение ДНК из биоптатов эндометрия проводили с применением готовых коммерческих наборов согласно инструкции производителя. В качестве положительного контроля использовали паспортизованные чистые бактериальные культуры (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Биоптат эндометрия помещали в стерильную транспортную пробирку, содержащую 1 мл бульона с сердечно-мозговой вытяжкой (BD, США) и стеклошарики, и транспортировали в микробиологическую лабораторию в термоконтейнере с поддержанием температуры 28–35 °С. Выполняли гомогенизацию образцов путем 2-минутного вортексирования транспортных пробирок (вортекс V-1 plus, Biosan, Латвия).

Предварительную инкубацию выполняли в течение 18–24 часов при температуре 35 °С. После инкубации из пробирки отбирали 200–300 мкл бульонной культуры, переносили в криопробирку и замораживали при температуре -20 °С для проведения дальнейших молекулярных исследований.

Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовали реагенты фирмы Thermo Scientific (США). Амплификацию проводили с помощью амплификатора Palm Cycler фирмы Corbett Research (Австралия). Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза. Для окрашивания применяли раствор бромистого этидия. Программа амплификации: начальная денатурация 95 °С – 3 мин.; денатурация 95 °С – 30 с., отжиг 55 °С – 25 с., элонгация 72 °С – 50 с. (в течение 35 циклов).

По результатам ПЦР-анализа, направленного на выявление бактериальной ДНК, для каждого исследованного образца был получен электрофоретический спектр ампликонов, характеризующийся наличием нескольких фракций в диапазоне около 900 пар нуклеотидов, что свидетельствовало о содержании генетического материала более чем одного вида микроорганизмов.

Для идентификации микроорганизмов использовали метод секвенирования по Сэнгеру. Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

Исследование выполнено за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста» (№ госрегистрации: 20164462 от 5.12.2016). Протокол исследования одобрен этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет». Оценка нормальности распределения

признаков проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ($p < 0,001$). При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0.

Результаты исследования

Обследовано 128 пациенток репродуктивного возраста, 91 (71,09%) пациентка основной группы и 37 (28,91%) пациенток группы сравнения. Среди обследованных пациенток основной группы у 68 (74,73%) было бесплодие ($\chi^2=20,08$, $p < 0,001$), замершая беременность – у 15 (16,48%) ($\chi^2=4,57$, $p=0,03$), невынашивание беременности у 11 (12,09%) ($\chi^2=4,89$, $p=0,03$). Вспомогательные репродуктивные технологии применяли 10 (10,91%) пациенток основной группы. Следует отметить, что у 2 (5,41%) пациенток группы сравнения была одна неэффективная попытка ЭКО, в основной группе у 4 (4,40%) пациенток было две попытки, у 2 (2,20%) пациенток – три попытки, у 3 (3,30%) – четыре, и у 1 (1,10%) – семь. С одинаковой частотой – 1 (2,70%) среди пациенток группы сравнения встречались замершая беременность и антенатальная гибель плода.

Среди пациенток основной группы 9 (10,00%) предъявляли жалобы на тазовые боли, 7 (7,78%) – на обильные выделения из половых путей, 8 (8,89%) – на нарушение ритма менструального цикла, 1 (1,10%) – на обильные менструации, 2 (2,20%) – на скудные менструации. Среди пациенток группы сравнения 4 (12,90%) предъявляли жалобы, с одинаковой частотой – 2 (6,45%) на болезненные менструации и нарушение ритма менструального цикла. Роды в анамнезе были у 52 (57,14%) пациенток основной группы и у 11 (29,43%) группы сравнения ($\chi^2=7,91$, $p=0,005$). У 40 (44,44%) пациенток основной группы были одни роды, у 11 (12,22%) – двое родов, у 1 (1,11%) – трое родов. У 9 (29,03%) пациенток группы сравнения были одни роды, у 2 (6,45%) – двое родов.

Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89%) пациенток без хронического эндометрита и у 83 (91,21%) пациенток основной группы ($p=0,72$). У большинства пациенток группы сравнения в полости матки выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2=31,80$, $p < 0,001$), в основной группе у 45 (52,75%) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($\chi^2=24,97$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение количества видов микроорганизмов в составе микробиома эндометрия

| Количество видов микроорганизмов | Основная группа n(%), N=91 | Группа сравнения n(%), N=37 | χ^2 , p |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Микроорганизмы не обнаружены | 8(8,79%) | 3(8,11%) | $\chi^2=0,02$, $p=0,90$ |
| Монокультура | 17(18,68%) | 26(70,27%) | $\chi^2=31,38$, $p < 0,001$ |
| 2 вида микроорганизмов | 11(12,09%) | 5(13,51%) | $\chi^2=0,05$, $p=0,96$ |
| 3 вида микроорганизмов | 12(13,19%) | 2(5,41%) | $\chi^2=0,49$, $p=0,48$ |
| 4 и более видов микроорганизмов | 43(47,25%) | 1(2,70%) | $\chi^2=22,63$, $p < 0,001$ |

Доминирующим видом монокультуры у пациенток группы сравнения был *Lactobacillus* spp., выделенный у 20 (54,05%) пациенток, в основной

группе лактобактерии как монокультура выделены у 10 (10,99%) пациенток ($\chi^2=27,19$, $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение видов различных микроорганизмов в составе монокультуры микробиома эндометрия

| Вид микроорганизмов | Основная группа n(%), N=91 | Группа сравнения n(%), N=37 | χ^2 , p |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Lactobacillus spp. | 10(10,99%) | 20(54,05%) | $\chi^2=27,19$, p<0,001 |
| Staphylococcus spp. | 3(3,30%) | 2(5,41%) | $\chi^2=0,31$, p=0,17 |
| Streptococcus spp. | 2(2,20%) | 2(5,41%) | $\chi^2=0,89$, p=0,34 |
| Atopobium spp. | - | 1(2,70%) | $\chi^2=2,48$, p=0,11 |
| Corynebacterium spp. | - | 1(2,70%) | $\chi^2=2,48$, p=0,11 |
| Aerococcus spp. | 1(1,10%) | - | $\chi^2=0,41$, p=0,52 |
| Mobilincus spp. | 1(1,10%) | - | $\chi^2=0,41$, p=0,52 |

Два вида микроорганизмов выявлено у 5 (13,51%) пациенток группы сравнения. С одинаковой частотой 2 (5,41%) у пациенток без хронического эндометрита определено сочетание Lactobacillus spp. и Enterococcus spp. и Fusobacterium spp. и

Staphylococcus spp. У 1 (2,70%) пациентки группы сравнения выявлено сочетание Prevotella spp. и Mycoplasma spp. В основной группе у 11 (12,09%) пациенток выявлено два вида микроорганизмов в полости матки (табл. 3).

Таблица 3

Сочетание микроорганизмов у пациенток основной группы с 2 видами микроорганизмов в полости матки

| Сочетание микроорганизмов | Частота |
|--|----------|
| Corynebacterium spp., Lactobacillus spp. | 1(1,11%) |
| Streptococcus spp., Lactobacillus spp. | 1(1,11%) |
| Globicatella spp., Lactobacillus spp. | 1(1,11%) |
| Leptotrichia spp., Lactobacillus spp. | 1(1,11%) |
| Capnocytophaga, Lactobacillus spp. | 1(1,11%) |
| Pseudomonas spp., Lactobacillus spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Staphylococcus spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Streptococcus spp. | 1(1,11%) |
| Dialister spp., Lactobacillus spp. | 1(1,11%) |
| Clostridium spp., Streptococcus spp. | 1(1,11%) |
| Enterococcus spp., Corynebacterium spp. | 1(1,11%) |

В основной группе у 12 (13,19%) пациенток определено сочетание 3 видов микроорганизмов

в полости матки (табл. 4).

Таблица 4

Сочетание микроорганизмов у пациенток основной группы с 3 видами микроорганизмов в полости матки

| Сочетание микроорганизмов | Частота |
|--|----------|
| Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Corynebacterium spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Mycoplasma spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Staphylococcus spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Dialister spp., Prevotella spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Staphylococcus spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Campylobacter spp., Corynebacterium spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Atopobium vaginae, Corynebacterium spp. | 1(1,11%) |
| Lactobacillus spp., Leptotrichia spp., Bacteroides spp. | 1(1,11%) |
| Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Staphylococcus spp. | 1(1,11%) |
| Clostridium spp., Leptotrichia spp., Streptococcus spp. | 1(1,11%) |

В группе сравнения сочетание трех видов микроорганизмов выявлено у 2 (5,41%) пациенток. У 1 (2,70%) пациентки группы сравнения определено сочетание Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Mycoplasma spp., у 1 (2,70%) – Atopobium spp., Lactobacillus spp., Streptococcus spp.

в полости матки выявлено у 43 (47,25%) пациенток с хроническим эндометритом, у 1 (2,70%) пациентки группы сравнения ($\chi^2=22,63$, p<0,001).

У 11 (12,09%) пациенток основной группы в полости матки определено 4 вида микроорганизмов ($\chi^2=4,89$, p=0,03), у 7 (63,64%) из них среди выделенных микроорганизмов присутствовали Lactobacillus spp.

Свыше четырех и более видов микроорганизмов

Сочетание пяти видов микроорганизмов в полости матки определено у 9 (9,89%) пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2=3,94$, $p=0,05$). В основной группе у 6 (6,89%) пациенток выявлено 6 видов микроорганизмов в полости матки, у 4 (4,41%) пациенток – сочетание 7 видов микроорганизмов. С одинаковой частотой 1 (1,11%) в основной группе встречалось сочетание 12 и 13 видов микроорганизмов.

Среди пациенток основной группы с частотой 1 (1,11%) отмечено сочетание 16, 18 и 20 видов микроорганизмов в эндометрии. У 1 (2,70%) пациентки группы сравнения в полости матки выявлено 12 видов микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., *Dialister* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Bacteroides* spp., *Burkholderia* spp., *Morganella* spp., *Pevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Enterococcus* spp.

Обсуждение

В исследуемой группе частота выявления хронического эндометрита составила 71,09%. Следует отметить, что у большинства пациенток заболевание протекало бессимптомно и не отмечено характерного клинического проявления воспалительного процесса в полости матки.

К нарушениям репродуктивной функции, ассоциированным с хроническим эндометритом, относятся бесплодие, замершая беременность, невынашивание беременности. Отмечено, что одним из факторов риска хронического эндометрита являются роды, что, возможно, связано с недиагностированными стертыми формами послеродового эндометрита.

Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у большинства пациенток обеих групп. Таким образом, у большинства пациенток репродуктивного возраста эндометрий не является стерильным

В полости матки у большинства пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов, в основной группе у большинства пациенток определено сочетание четырех и более видов микроорганизмов. Доминирующим видом монокультуры у пациенток группы сравнения был *Lactobacillus* spp., в основной группе лактобактерии как монокультура определялись в 4,91 раза реже.

Заключение

Хронический эндометрит ассоциирован с нарушением репродуктивной функции (бесплодие, замершая беременность, невынашивание беременности) и у большинства пациенток протекает бессимптомно. Микробный состав эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом представляет собой сочетание четырех и более возбудителей различных видов. Полученные данные указывают на необходимость исследования материала из полости матки путем секвенирования 16S рРНК у пациенток с нарушением репродуктивной функции перед планированием беременности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм диа-

гностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста» (№ госрегистрации: 20164462 от 5.12.2016).

Литература/References

1. Younes J.A. et al. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends in Microbiology*. 2017; 26:16–32. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043.

2. Лызикова Ю.А. и др. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК // Проблемы здоровья и экологии. 2018;4(58):24–30. [Lyzikova Yu.A. et al. Results of identification of microorganisms in the uterine cavity by sequencing a 16S rRNA gene fragment. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2018;4(58):24–30. (In Russ.)]

3. Tao X. et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NSG) analysis of 16S ribosomal gene. *Human Microbiology Journal*. 2017;3:15–20. doi.org/10.1016/j.humic.2017.01.004.

4. Кебурия Д.К. и др. Микробиота полости матки и ее влияние на репродуктивные исходы // Акушерство и гинекология. 2019;2:22–27. doi.org/10.18656/aig.2019.2.22-27 [Keburia D.C. et al. Microbiota of the uterine cavity and its influence on reproductive outcomes. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;2:22–27. doi.org/10.18656/aig.2019.2.22-27. (In Russ.)]

5. Benner M. et al. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*. 2018;24(4):393–415. doi:10.1093/humupd/dmy012.

6. Доброхотова Ю.Э. и др. Результаты исследования цервикально-вагинальной микробиоты методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами // Акушерство и гинекология. 2018;11:50–57. doi.org/10.18656/aig.2018.11.50-57. [Dobrokhotova Yu. E. et al. Results of the studying of cervico-vaginal microbiota by real-time polymerase chain reaction in pregnant women with threatening preterm birth. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;11:50–57. doi.org/10.18656/aig.2018.11.50-57. (In Russ.)]

7. Ищенко А.А. и др. Клинико-anamnestические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции // Вестник РАМН. 2018;73(1):5–15. doi: 10.15690/vramn927. [Ishchenko A.A. et al. Clinical-anamnestic, immunological, echographic and hysteroscopic features of chronic endometritis associated with reproductive dysfunction. *Bulletin of the RAMS*. 2018;73(1):5–15. doi: 10.15690/vramn927. (In Russ.)]

8. Каганова М.А. и др. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности // Акушерство и гинекология. 2019;5:77–84. doi.org/10.18656/aig.2019.5.77-84. [Kaganova M.A. et al. Features of the microbiota of the cervical canal in prenatal effusion of amniotic fluid and full-term pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;5:77–84. doi.org/10.18656/aig.2019;5.77-84. (In Russ.)]

9. Mitchell C.M. et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015;212:611–619. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043.

10. Moreno I. et al. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure. *Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016; 215(6):684-703. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.07.

11. Плотникова Е.Ю. и др. Влияние пробиотиков на внутриутробное программирование микробиоты ребенка // *Акушерство и гинекология*. 2019;9:174-180. doi.org/10.18656/aig.2019.9.174-180. [Plotnikova, E. Yu. et al. Effect of probiotics on prenatal programming of the baby's microbiota. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;9:174-180. doi.org/10.18656/aig.2019.9.174-180. (In Russ.)]

12. Macpherson A.J. et al. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2017;10:508–517. doi: 10.1038/nri.2017.58.

13. Perez-Munoz M.E. et al. A critical assessment of the 'sterile womb' and 'in utero colonization' hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5:48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.

УДК 616.248

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10077

ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ C-819T И C-592A ГЕНА IL-10 НА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Руденко К.А., ^{1,2}Тугуз А.Р.

¹ФГБОУ ВО Майкопский государственный технологический университет, Майкоп, Россия (385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191), e-mail: KsceniaR@yandex.ru

²ФГБОУ ВО Адыгейский государственный университет, Майкоп, Россия (385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 208), e-mail: lab_genetic@mail.ru

Распределение SNP C-592A (rs1800872), C-819T (rs1800871) промоторного региона гена противовоспалительного цитокина IL-10 проанализированы в пилотном исследовании с информированного согласия больных пульмонологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы (n=12, средний возраст – 45) с тяжелыми смешанными формами бронхиальной астмы (БА), диагностированными в соответствии с критериями GINA (2016) в стадии обострения. Группа неродственных доноров подобрана эмпирически (n=24, средний возраст – 25), без клинических проявлений, наследственной отягощенности по исследуемой патологии, сердечно-сосудистым, онкологическим и аутоиммунным заболеваниям.

Полиморфизмы гена IL-10 (C-819T / rs1800871, C-592A / rs1800872) исследованы ПЦР-методом с электрофоретической детекцией результатов на коммерческих тест-системах (НПФ «Литех», Москва). Генетическая ДНК выделена из периферической крови доноров и больных. Концентрации и качество образцов ДНК тестированы на спектрофотометре NanoDrop 2000c «Thermo Scientific» (USA). Статистически значимые различия (P<0,05) частот полиморфизмов генов IL-10 (C-819T rs1800871, C-592A rs1800872) и их ассоциации с бронхиальной астмой вычислены с использованием χ^2 (хи-квадрата), OR (odds ratio – отношения шансов), 95% доверительного интервала (95% CI).

Несмотря на то что данные полиморфные варианты изменяют уровень продукции IL-10, оказывающего влияние на соотношения Th1/Th2-лимфоцитов, определяя тем самым тип иммунного ответа при БА, ассоциации с риском развития БА у жителей РА не установлено. Отсутствие ассоциации исследованных полиморфизмов гена IL-10 может быть связано с более сложной реализацией иммунологической стадии патогенеза БА, что требует дополнительных экспериментальных исследований.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Т-хелперы 1 (Th1), Т-хелперы 2 (Th2), воспаление, противовоспалительные цитокины, IL-10, отек, гиперреактивность, спазм бронхов.

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF INSERTION (1607 INS G) OF THE MATRIX METALLOPROTEINASE GENE IN REMODELING THE RESPIRATORY TRACT IN THE CASE OF BRONCHIAL ASTHMA

¹Rudenko K.A., ^{1,2}Tuguz A.R.

¹Maykop State Technological University, Maikop, Russia (385000, Maikop, Pervomayskaya St., 191), e-mail: KsceniaR@yandex.ru

²Adyghe State University, Maikop, Russia (385000, Maikop, Pervomayskaya St., 208), e-mail: lab_genetic@mail.ru

The distribution of SNP C-592A (rs1800872), C-819T (rs1800871) of the promoter region of the anti-inflammatory cytokine IL-10 gene was analyzed with the help of the pilot research in patients in the pulmonary department of Adyghe Republican Clinical Hospital who gave their informed consent (n=12, average age – 45). They had severe mixed forms of bronchial asthma (BA) in the acute stage, diagnosed according to the GINA criteria (2016). The group of donors (non-relatives) was selected empirically (n=24, average age – 25), without reference to clinical manifestations, hereditary burdens on the pathology studied, cardiovascular, oncological and autoimmune diseases.

Polymorphisms of the IL-10 gene (C-819T / rs1800871, C-592A / rs1800872) were investigated by the PCR-method with electrophoretic detection of results on commercial test systems ("Lytech" Co. Ltd., Moscow). Genomic DNA was extracted from peripheral blood of donors and patients. Concentrations and quality of DNA samples were tested on a NanoDrop 2000c "Thermo Scientific" spectrophotometer (USA). Statistically significant differences ($P < 0.05$) of the frequencies of IL-10 gene polymorphisms (C-819T rs1800871, C-592A rs1800872) and their associations with asthma were calculated using χ^2 (chi-squared distribution), OR (odds ratio), 95% confidence interval (95% CI).

Despite the fact that these polymorphic variants alter the level of production of IL-10 affecting the Th1 / Th2 lymphocyte ratios, thereby determining the type of immune response in patients with asthma no association with developing asthma has been established in residents of the Republic of Adygea. The lack of association of the studied polymorphisms of the IL-10 gene may be associated with a more complex implementation of the immunological stage of BA pathogenesis, which requires additional experimental studies.

Keywords: bronchial asthma, T-helpers 1 (Th1), T-helpers 2 (Th2), inflammation, anti-inflammatory cytokines, IL-10, edema, hyper-reactivity, bronchospasm.

Введение

В развитии бронхиальной астмы GINA (2016) выделяет генетические и внешние факторы, запускающие патофизиологические механизмы развития и обострения клинических проявлений заболевания. Наследственная предрасположенность, вероятнее всего, реализуется сложным механизмом межгенных взаимодействий под влиянием внешних факторов. Трансформация базовой воспалительной реакции и нарушение механизмов репарации на фоне персистирующего воспаления может способствовать прогрессированию БА с участием эффекторных клеток врожденного и приобретенного иммунитета [1, 2].

В первой стадии бронхиальной астмы (БА) иммунный ответ реализуется по Th2-хелперному пути с продукцией медиаторов острого и хронического воспаления, поддерживающих морфологические и патогенетические субстраты прогрессирования заболевания. Патофизиологические и условнорефлекторные стадии БА сопровождаются такими клиническими проявлениями, как сужение дыхательных путей, приступы удушья, свистящее дыхание, обусловленные сокращением гладкой мускулатуры и утолщением стенки бронхов, отеком, гиперсекрецией слизи. Бронхиальная гиперреактивность чаще всего связана с воспалением, активация Th2, в свою

очередь, тормозит Th1-ответ, который снижает гиперчувствительность слизистой бронхов. Поэтому одной из причин развития БА может быть дисбаланс субпопуляций Th1 и Th2, сопровождающийся изменением уровня продукции противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10) [2, 3].

Плейотропный IL-10, продуцируемый моноцитами и макрофагами, при БА и аллергии проявляет противоположные эффекты, которые определяются в большей степени концентрацией медиатора: гиперпродукция подавляет, а снижение экспрессии, наоборот, стимулирует гиперчувствительность бронхов, т.е. развитие иммунного ответа по Th2-зависимому пути с усилением синтеза провоспалительных цитокинов.

Уровни продукции IL-10, по аналогии с основными медиаторами воспаления, зависят от аллельных вариантов гена, представленных большим количеством единичных нуклеотидных замен в гене IL-10, локализованном на длинном плече 1 хромосомы (1q31-q32). Наиболее значимы мутации в промоторном регионе гена, но в международных этногенетических исследованиях акцентируют внимание на трех основных SNP гена IL-10: C-592A (rs1800872), C-819T (rs1800871), G-1082A (rs1800896), ассоциированных с БА в разной степени (табл. 1).

Таблица 1

SNP IL-10 при БА (HuGEN, PubMed, NCBI, дата обращения: 02.2019)

| № | Год иссл. | Авторы | Страна | Выборка | | Ассоциированные, протективные аллели, генотипы |
|---|-----------|------------------------------------|-------------|--------------------------|---------------|---|
| | | | | экспериментальная группа | контр. группа | |
| 1 | 2018 | Laurence C. [et al.] [4] | ЮАР | 213 | | C-592A (rs1800872)* G-1082A (rs1800896)* |
| 2 | 2017 | Korppi M. [et al.] [5] | Финляндия | 135 | | C-592A rs(1800872)* C-819T (rs1800871)* G-1082A (rs1800896)* T-3575A(rs1800890)* |
| 3 | 2017 | Babić Ž. [et al.] [6] | Хорватия | 356 | | G-1082A (rs1800896)* |
| 4 | 2016 | Huang Z.Y. [et al.] [7] | Китай | 2494 | 2160 | C-592A rs(1800872)** C-819T (rs1800871)** G-1082A (rs1800896)* |
| 5 | 2015 | Raeiszadeh Jahromi S. [et al.] [8] | Южная Индия | 419 | 393 | C-819T (rs1800871)* G-1082A (rs1800896)* с легкой формой БА |
| 6 | 2015 | Hsia T.C. [et al.] [9] | Тайвань | 198 | 453 | C-592A (rs1800872)** G -1082A (rs1800896)** C-819T (rs1800871)*** (генотип CC) |

| | | | | | | |
|----|------|---------------------------------|-------------------------------|------|------|--|
| 7 | 2014 | Koponen P. [et al.] [10] | Финляндия | 135 | - | G-1082A (rs1800896)* носительство аллеля А |
| 8 | 2014 | Zheng X.Y. [et al.] [11] | Китай | 4716 | 5093 | C-592A rs(1800872)* генотипы АС, АА C-819Т (rs1800871)** G-1082A (rs1800896)* генотип АА |
| 9 | 2013 | Figueiredo C.A. [et al.] [12] | Бразилия | 153 | | G-1082A (rs1800896)* носительство аллеля G |
| 10 | 2013 | Smolnikova M.V. [et al.] [13] | Россия, Западная Сибирь | 100 | 50 | C-592A (rs1800872)* носительство аллеля А |
| 11 | 2013 | Padrón-Morales J. [et al.] [14] | Испания | 219 | 157 | C-592A rs(1800872)** C-819Т (rs1800871)** G-1082A (rs1800896)** |
| 12 | 2012 | Nie W. [et al.] | Китай | 4478 | 4803 | C-592A rs(1800872)* C-819Т (rs1800871)** G-1082A (rs1800896)* |
| 13 | 2012 | Hakimizadeh E. [et al.] | Иран | 100 | 100 | C-592A rs(1800872)* |
| 14 | 2011 | Kim K.W. [et al.] | Корея | 388 | 248 | G-1082A (rs1800896)* носительство аллеля G |
| 15 | 2011 | Hussein Y.M. [et al.] | Египет | 220 | 110 | G-1082A (rs1800896)* |
| 16 | 2009 | Kim S.H. [et al.] | Корея | - | - | C-592A rs(1800872)* C-819Т (rs1800871)* G-1082A (rs1800896)* |
| 17 | 2008 | Movahedi M. [et al.] | Иран | 60 | 140 | G-1082A (rs1800896)* генотип АА C-819Т (rs1800871)* генотип СС |
| 18 | 2008 | Zedan M. [et al.] | Египет | 69 | - | G-1082A (rs1800896)* генотип GG |
| 19 | 2005 | Chatterjee R. [et al.] | Индия | 272 | 307 | C-819Т (rs1800871) G-1082A (rs1800896) АТА*** GCC* АТС* |
| 20 | 2003 | Karjalainen J. [et al.] | Финляндия | 245 | 405 | C-592A rs(1800872)** C-819Т (rs1800871)** G-1082A (rs1800896)** |
| 21 | 2002 | Zhang J. [et al.] | Китай | 168 | - | C-592A rs(1800872)** C-819Т (rs1800871)** G-1082A (rs1800896)** |

Примечания: * – ассоциированный с БА полиморфный вариант гена IL-10,

** – неассоциированный с БА полиморфный вариант гена IL-10,

*** – протективный к БА полиморфный вариант гена IL-10.

C-592A (rs1800872) полиморфизм гена IL-10 (HuGEN, PubMed, NCBI, 03.2019) достоверно ассоциирован с БА у жителей географически удаленных регионов мира: ЮАР, России (Западной Сибири), Ирана, Кореи и, в меньшей степени, среди населения Тайваня и Испании (табл. 1). Наибольшее количество исследований по аллельному варианту C-592A гена IL-10 представлено для многонационального населения Китая с весьма противоречивыми выводами о связи rs1800872 с риском развития БА. Аналогичная ситуация отмечена и для жителей Финляндии.

По C-819T (rs1800871) аллельным вариантам гена IL-10, как и для предыдущего, не получено однозначных данных по ассоциации с БА. (табл. 1).

В исследованиях Korppi M. (Финляндия), Raaiszadeh Jahromi S. (Индия), Kim S.H. (Корея), Movahedi M. (Иран) подтверждена ассоциация с БА, однако в мировых популяциях этот полиморфизм рассматривается как протективный.

Для G-1082A (rs1800896) SNP гена IL-10 в большинстве работ установлена ассоциация с БА, что позволяет использовать данный аллельный вариант в качестве маркера высокого риска развития атопической и смешанной формы БА (табл. 1). В Российской Федерации исследования по однонуклеотидным полиморфизмам гена IL-10 C-819T (rs1800871) и C-592A (rs1800872) единичны, а для жителей РА ранее не проводились.

Материал и методы

В пилотное исследование включено 28 неродственных жителей РА: доноры (n=24) в возрасте 21–32 лет (средний возраст – 25) без клинических проявлений, наследственной отягощенности БА и больные пульмонологического отделения (зав. Нихай М.М) Адыгейской республиканской клинической больницы (n=12) 24–56 лет (средний возраст – 45) с тяжелыми формами бронхиальной астмы, диагностированными в соответствии с критериями GINA (2016) [15]. Все обследования проведены с информированного согласия пациентов и доноров. Полиморфизмы генов IL-10 (C-819T rs1800871, C-592A rs1800872) исследованы ПЦР-методом на тест-системах НПФ «Литех» (Москва) с электрофоретической детекцией результатов. Геномная ДНК выделена из периферической крови доноров и больных «ДНК-экспресс кровь»

НПФ «Литех» (Москва). Концентрации и качество образцов ДНК тестированы на спектрофотометре NanoDrop 2000c «Thermo Scientific» (USA). Статистически значимые различия (p<0,05) частот полиморфизмов генов IL-10 (C-819T rs1800871, C-592A rs1800872) и их ассоциации с бронхиальной астмой вычислены с использованием χ^2 (хи-квадрата), OR (odds ratio – отношения шансов), 95% доверительного интервала (95% CI).

Результаты исследования

В обследованных группах больных БА и здоровых лиц проанализировано частотное распределение аллелей и генотипов двух SNP (C-819T rs1800871, C-592A rs1800872) промоторного региона гена IL-10 (табл. 2).

Таблица 2

Частоты SNP гена IL-10 (C-819T rs1800871, C-592A rs1800872) в обследованных группах доноров и больных с БА

| Ген / n | Аллели/ генотипы | Частоты аллелей и генотипов | | χ^2 | OR (95% CI) |
|------------------------------|---------------------|--|--|----------|--------------------|
| | | больные БА n ₁ =12 n ₂ =11 | Доноры n ₃ =24 n ₄ =23 | | |
| IL-10 C-819T rs1800871 | C | 0,750 | 0,688 | 0,30 | 1,36 (0,45 – 4,13) |
| | T | 0,250 | 0,313 | | 0,73 (0,24 – 2,22) |
| | CC | 0,500 | 0,458 | 1,06 | 1,18 (0,30 – 4,73) |
| | CT | 0,500 | 0,458 | | 1,18 (0,30 – 4,73) |
| | TT | 0,000 | 0,083 | | 0,36 (0,02 – 8,11) |
| IL-10 C-592A rs1800872 | C | 0,455 | 0,500 | 0,12 | 0,83 (0,30 – 2,31) |
| | A | 0,545 | 0,500 | | 1,20 (0,43 – 3,32) |
| | CC | 0,091 | 0,174 | 0,41 | 0,48 (0,05 – 4,84) |
| | CA | 0,727 | 0,652 | | 1,42 (0,29 – 6,91) |
| | AA | 0,182 | 0,174 | | 1,06 (0,16 – 6,87) |

Примечание: n₁ – количество обследованных больных БА по SNP C-819T гена IL-10, n₂ – количество обследованных больных БА по SNP C-592A гена IL-10, n₃ – количество обследованных доноров по SNP C-819T гена IL-10, n₄ – количество обследованных доноров по SNP C-592A гена IL-10.

Несмотря на многочисленные данные о роли SNP C-819T (rs1800871) и C-592A (rs1800872) гена IL-10 в развитии БА для разных популяций, у жителей РА не установлено достоверных ассоциаций с БА (табл. 2).

Распределение частот аллелей и генотипов SNP гена IL-10 в обследованных группах больных БА и доноров, проживающих в РА, сопоставимо с данными, полученными для населения Испании, Финляндии и в пяти независимых исследованиях для жителей Китая, Тайваня (табл. 1). Это подтверждает вывод о низкой прогностической значимости SNP (C-819T rs1800871, C-592A rs1800872) гена IL-10 в диагностике БА не только у жителей РА, но и среди населения многих стран.

Обсуждение

Патогенез смешанной формы БА традиционно связывают с нарушением соотношения между Th1/Th2-лимфоцитами и продуцируемыми ими медиаторами иммунной системы. При нейтрофильной БА преобладает Th17 иммунный ответ. Таким образом, в формировании разных фенотипов БА могут участвовать про- и противовоспалительные цитокины, соотношение которых регулируется полиморфизмами промоторных регионов генов. Отсутствие ассо-

циации исследованных полиморфизмов гена IL-10 с БА может быть связано с более сложной реализацией иммунологической стадии патогенеза БА, что требует дополнительных экспериментальных исследований.

Вывод

Полиморфные варианты C-819T rs1800871, C-592A rs1800872 гена IL-10, проанализированные в пилотном исследовании, не ассоциированы с риском развития БА у жителей РА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Баранова Н.И., Типикин В.А. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С 47-53. [Trushina E.Yu., Kostina E.M., Baranova N.I., Tipikin V.A. The role of cytokines as molecular markers of inflammation in non-

allergic bronchial asthma. *Modern problems of science and education*. 2018; 4:47-53. (In Russ.)]

2. Нурдина М.С., Купаев В.И. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т.10. №3. С. 35-38. [Nurdina M.S., Kupaev V.I. Correlation between serum IL-17 AND IL-10 level and asthma control. *The bulletin of contemporary clinical medicine*. 2017;10(3): 35-38. (In Russ.)] doi: 10.20969/VSKM.2017.10(3).35-38

3. Raedler D., Illi S., Pinto L.A. et al. IL-10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(3):789-96. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.008

4. Laurence C., van der Merwe L., Zhang G., Le Souef P., Levin M. Association between pro-inflammatory alleles and allergic phenotypes in Xhosa adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018;29(3):311-317. doi: 10.1111/pai.12859

5. Korppi M., Nuolivilta K., Lauhkonen E. et al. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2017;52(1):14-20. doi: 10.1002/ppul.23489.

6. Babić Ž., Sabolić Pipinić I., Varnai V.M. et al. Associations of TNF α -308G>A, TNF α -238G>A, IL-1 α -889C>T and IL-10 -1082G>A Genetic Polymorphisms with Atopic Diseases: Asthma, Rhinitis and Dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016;169(4):231-40. doi:10.1159/000445434

7. Huang Z.Y., Cheng B.J., Wan Y., Zhou C. Meta-analysis of the IL-10 promoter polymorphisms and pediatric asthma susceptibility. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(2): 1-5. doi: 10.4238/gmr.15028320

8. Raeiszadeh Jahromi S., Mahesh P.A., Jayaraj B.S. et al. IL-10 and IL-17F Promoter Single Nucleotide Polymorphism and Asthma: A Case-Control Study

in South India. *Lung.* 2015;193(5):739-47. doi:10.1007/s00408-015-9753-3

9. Hsia T.C., Chang W.S., Wang S. et al. The Contribution of Interleukin-10 Promoter Genotypes to Susceptibility to Asthma in Adults. *In Vivo.* 2015;29(6):695-9.

10. Koponen P., Nuolivilta K., Virta M. et al. Polymorphism of the rs1800896 IL10 promoter gene protects children from post-bronchiolitis asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2014;49(8):800-6. doi: 10.1002/ppul.22909

11. Zheng X.Y., Guan W.J., Mao C., et al. Interleukin-10 promoter 1082/-819/-592 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in Asians and atopic asthma: a meta-analysis et al. *Lung.* 2014;192(1):65-73. doi: 10.1007/s00408-013-9519-8

12. Figueiredo C.A., Barreto M.L., Alcantara-Neves N.M. et al. Coassociations between IL-10 polymorphisms, IL-10 production, helminth infection, and asthma/wheeze in an urban tropical population in Brazil. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(6.):1683-90. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.043.

13. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Freidin M.B., Tyutina O.S. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in children from the Krasnoyarsk region, West Siberia. *Int. J. Circumpolar Health.* 2013;72: 38-45. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21159.

14. Padrón-Morales J., Sanz C., Davila I. et al. Polymorphisms of the IL-12B, IL-1B, and TNFA genes and susceptibility to asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013;23(7):487-94.

15. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Под ред. Чучалина А.Г. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2016. 104 с. [Chuchalin A.G., editor. *Global'naya strategiya diagnostiki i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh*. Moscow: Atmosfera; 2016.104p. (In Russ.)]

УДК 616-053.35; 612.7; 612.897; 612.172.4

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10078

ПОКАЗАТЕЛИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СПОНТАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

¹Гордийчук С.Н., ¹Томилова Е.А., ¹Колпаков В.В., ¹Лебедева К.А., ¹Сенаторова О.В., ²Егорова Л.А.

¹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: tomilovaea@mail.ru

²ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75), e-mail: egorova598@mail.ru

Цель: изучение показателей вегетативного гомеостаза в позднем неонатальном периоде у здоровых новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности.

В настоящей работе на основе концепции типологической вариабельности физиологической индивидуальности (В.В. Колпаков и соавт.) были установлены суточные показатели спонтанной двигательной активности (СДА) и выделены три группы детей с низкой, средней и высокой СДА. Далее по данным холтеровского мониторирования (n=137) установлены индивидуально-типологические особенности суточной ритмики ЧСС и ЭКГ в каждой группе новорожденных. Полученные данные обработаны с применением параметрических и непараметрических статистических методов. В результате проведенных исследований было выявлено, что умеренная симпатикотония является оптимальным условием функционирования регуляторных систем в позднем неонатальном периоде. Между тем в группе детей с низкой СДА по сравнению со средними значениями отмечалось усиление симпатической стимуляции, что указывает на напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов. В группе новорожденных с высокой СДА отмечалось усиление активности автономного контура регуляции, что свидетельствует о

низких адаптационных возможностях. Таким образом, изучение вегетативных влияний на сердечный ритм и определение адаптивной нормы реакции у новорожденных необходимо проводить с учетом индивидуально-типологических особенностей.

Ключевые слова: новорожденные, вариабельность сердечного ритма.

INDICATORS OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS IN NEWBORNS WITH VARIOUS LEVELS OF SPONTANEOUS MOTOR ACTIVITY

¹Gordiychuk S.N., ¹Tomilova E.A., ¹Kolpakov V.V., ¹Lebedeva K.A., ¹Senatorova O.V., ²Egorova L.A.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: tomilovaea@mail.ru

²Regional Clinical Hospital No 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikayte St., 75), e-mail: egorova598@mail.ru

The objective is to study the indicators of autonomic homeostasis in the late neonatal period in healthy newborns with different levels of spontaneous motor activity.

In this work daily indicators of spontaneous motor activity (SDA) were established based on the concept of typological variability of physiological personality (V.V. Kolpakov et al.), and three groups of children with low, medium and high SDA were identified.

Further, according to Holter monitoring data (n=137), individual-typological features of the daily rhythm of heart rate and ECG in each group of newborns were determined. The data obtained were processed using parametric and non-parametric statistical methods. As a result of the studies, it was found out that moderate sympathicotonia is the optimal condition for the functioning of regulatory systems in the late neonatal period. Meanwhile, in the group of children with low SDA, in comparison with the average values, there was an increase in sympathetic stimulation, which indicated the tension of compensatory-adaptive mechanisms. In the group of newborns with high SDA, there was an increase in the activity of the autonomous regulation loop, which indicated low adaptive capabilities. The study of autonomic influences on the heart rhythm and the determination of the adaptive reaction rate in newborns must be carried out taking into account individual typological characteristics.

Keywords: newborns, heart rate variability.

Введение

Несмотря на достаточное количество работ, вопросы изучения вегетативного гомеостаза остаются актуальной проблемой неонатологии и педиатрии. Известно, что во внутриутробном и раннем неонатальном периоде доминирует симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС), который обеспечивает адаптацию организма ребенка [1]. Во внутриутробном периоде причиной этого является некоторая гипоксия плода, в периоде новорожденности – афферентная импульсация с рецепторов кожи, внутренних органов и мышц. По мере взросления ребенка и совершенствования двигательной активности усиливается тонус блуждающего нерва [2, 3]. Индикатором вегетативных реакций являются показатели сердечного ритма, которые считаются основным маркером функционирования не только сердечно-сосудистой, но и вегетативной нервной системы. На сегодняшний день самым доступным и неинвазивным методом исследования показателей сердечного ритма у новорожденных является холтеровское мониторирование (ХМ) [4, 5]. В имеющихся немногочисленных отечественных работах ХМ у новорожденных детей использовалось как метод в комплексном обследовании детей с различными формами перинатальной патологии [6, 7].

В рамках профилактической направленности современной медицины наиболее полно охарактеризовать широкий разброс индивидуальных вариантов адаптации новорожденного позволяет конституциональный подход [3]. Таким образом, выделение ведущего типового признака может стать объективным критерием для изучения нормативных параметров и позволит разработать четкие комплексные диагно-

стические алгоритмы эффективного мониторинга переходных состояний.

Цель исследования – изучить показатели вегетативного гомеостаза в позднем неонатальном периоде у здоровых новорожденных с различным уровнем спонтанной двигательной активности.

Материал и методы

На базе отделения неонатологии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» (г. Тюмень) обследовано 137 новорожденных (71 мальчик и 66 девочек) в позднем неонатальном периоде (10–14 дней), I–II групп здоровья, срок гестации – 38–42 недели, (заключение этического комитета Тюменского ГМУ № 41 от 30.11.2011). Критерии включения в исследование: доношенные новорожденные I–II групп здоровья (срок гестации – 38–42 недели), находящиеся на обследовании и/или лечении в отделении неонатологии. Критерии исключения: новорожденные III–V групп здоровья, врожденная патология в стадиях компенсации и субкомпенсации, недоношенные дети (менее 37 недель гестации), задержка внутриутробного развития.

Методологической основой настоящей работы явилась концепция типологической вариабельности физиологической индивидуальности [8]. Спонтанную двигательную активность (СДА) новорожденного определяли в течение суточного цикла при помощи браслета Huawei Band 2 Pro (Китай). Комплексное клиничко-инструментальное обследование включало проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) для исключения аномалий развития сердечно-сосудистой системы (LOGIQ P6, США). Изучение показателей

ЧСС и ЭКГ в течение суток проводили на аппаратно-программном комплексе Astrocord Holtersystem-2F (ЗАО «МЕДИТЕК», Россия). Динамическое ЭКГ-исследование проведено по трем отведениям: V2, V4, V6. Оценку степени напряжения регуляторных механизмов проводили методом кардиоинтервалографии по следующим показателям: Мо (сек.), АМо (%), ΔХ (сек.), ИН (усл. ед.) в положении лежа и $И\text{Н}_2/И\text{Н}_1$ (усл. ед.) после проведения дозированной физической нагрузки (10 пассивных разведений руками в стороны с частотой 1 разведение в 4 секунды) [9]. Оценивали показатели временного спектра: NN (ms), SDNN (ms), rMSSD (ms), pNN50 (%), также показатели частотного анализа: HF (ms) – высокочастотные колебания, маркер активности парасимпатической нервной системы; LF (ms) – низкочастотные, маркер активности симпатического звена регуляции; LF/HF – показатель симпато-вагусного баланса.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 17.0, с расчетом параметрических ($M \pm \sigma$, t-критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (критериев χ^2 Пирсона, Колмогорова – Смирнова, Н-критерий Краскела – Уоллиса ($p=0,05$)).

Результаты и их обсуждение

Известно, что на каждом этапе онтогенетического развития решаются свои стратегические задачи, которые определяют структурную и функциональную специфику этих этапов. Нарушение или отклонение в динамике данных процессов может служить причиной возникновения различных патологий развития [3]. На первом году жизни решается одна из важнейших задач – подготовка к реализации антигравитационных реакций. В неонатальном периоде определяющим показателем здоровья и гармоничного развития новорожденного ребенка является своевременное становление двигательных функций. Совершенствование двигательной активности осуществляется совместно с морфологическим и функциональным созреванием центральных и периферических нервных структур [1, 2]. Таким образом,

при изучении закономерностей функционирования сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем необходимо учитывать уровень двигательной активности ребенка.

Выделение суточных показателей спонтанной двигательной активности у здоровых новорожденных проводили на методологической основе концепции типологической варибельности физиологической индивидуальности [8]. Наблюдение в течение суточного цикла позволило охарактеризовать уровень СДА как типовой индивидуальный признак. Применение математических методов выявления различий в распределении данного признака позволило установить границы и выделить три группы новорожденных – с низкой (соответственно у мальчиков 361 ± 86 , у девочек 356 ± 53 усл. ед.), средней (540 ± 67 и 519 ± 61 усл. ед.) и высокой (850 ± 56 и 836 ± 45 усл. ед.) СДА. Результаты непараметрических вычислений показали преобладание низких значений рангов в группе новорожденных с низкой СДА (Mean Rank у мальчиков 52,0; у девочек 48,0), средних во II группе (Mean Rank у мальчиков 156,5 и у девочек 157,50) и высоких с высокой СДА (Mean Rank соответственно 267,5 у мальчиков и 273,0 у девочек).

Известно, что суточная структура сердечного ритма и особенности ее вегетативной регуляции имеют важное диагностическое и прогностическое значение [5]. Таким образом, на следующем этапе исследования были изучены суточные показатели ЧСС (табл. 1). Длительность записи в среднем составила 22 ч. 37 мин. \pm 2 ч. 54 мин., во время проведения исследования велся дневник наблюдения, где фиксировались время сна, кормления, пеленания и т.д. По параметрам суточного ритма ЧСС в группах новорожденных с различным уровнем СДА были выявлены индивидуально-типологические особенности. У детей с низкой СДА отмечалось повышение всех показателей ЧСС в течение суток по сравнению с другими конституциональными группами. Аналогичная закономерность отмечалась в группе новорожденных девочек.

Таблица 1

Показатели динамики ЧСС, по данным ХМ у мальчиков с различным уровнем СДА

| Показатели | Стат. хар-ки | Уровень СДА | | | Средние значения (n=71) |
|-----------------------------|-----------------------------|--|--|--|-------------------------|
| | | низкая СДА (n=19) | средняя СДА (n=31) | высокая СДА (n=21) | |
| ЧСС ср. за сутки (уд./мин.) | $M \pm \sigma$, t_1, t_2 | $146,8 \pm 5,9^{**}$ ($t_2=7,1$) | $133,4 \pm 6,7^*$ ($t_1=5,1$; $t_2=1,2$) | $128,7 \pm 3,3^{**/**}$ ($t_1=11,9$; $t_2=3,4$) | 135,6 \pm 9,1 |
| | MR | 60,4 | 31,7 | 20,9 | |
| ЧСС дневная (уд./мин.) | $M \pm \sigma$, t_1, t_2 | $164,3 \pm 10,6^{**}$ ($t_2=5,5$) | $140,3 \pm 6,1^*$ ($t_1=10,1$; $t_2=2,4$) | $138,6 \pm 3,3^{**/**}$ ($t_1=10,4$; $t_2=2,6$) | 146,2 \pm 13,1 |
| | MR | 62,0 | 28,4 | 23,9 | |
| ЧСС ночная (уд./мин.) | $M \pm \sigma$, t_1, t_2 | $134,5 \pm 6,4^{**}$ ($t_2=3,9$) | $126,5 \pm 6,9^*$ ($t_1=4,1$; $t_2=0,1$) | $119,5 \pm 3,2^{**/**}$ ($t_1=9,4$; $t_2=3,9$) | 126,6 \pm 8,1 |
| | MR | 55,6 | 36,8 | 17,0 | |
| ЦИ (усл. ед.) | $M \pm \sigma$, t_1, t_2 | $1,22 \pm 0,05^{**}$ ($t_2=9,6$) | $1,11 \pm 0,03^{**/**}$ ($t_1=9,54$; $t_2=4,3$) | $1,17 \pm 0,01^*$ ($t_1=5,37$; $t_2=0,2$) | 1,15 \pm 0,05 |
| | MR | 59,1 | 23,3 | 33,8 | |

Примечания: доверительные коэффициенты различий: t_1 – с группой низкой СДА; t_2 – со средними данными. Показано статистически значимое различие параметров ($p=0,05$): * – относительно значений группы с низкой СДА; ** – относительно средних значений.

При анализе научной литературы мы не встретили работ по изучению функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у здоровых новорожденных. На сегодняшний день по-прежнему широко дискутируется физиологическая интерпретация большинства показателей [10, 11]. Полученные нами результаты соответствуют данным ЭКГ-скрининга детей и подростков Российской Федерации, полученным М.А. Школьниковой и соавт. (2010). Средние показатели ЧСС у группы детей со средним уровнем СДА находились в рамках 50-го центиля, показатели ЧСС детей с низкой СДА – 75–90-го центиля, а у детей с высокой СДА – в границах 50–25-го центиля [19].

Следующим важным показателем организации работы сердца является циркадианный индекс (ЦИ), который представляет собой физиологическую способность поддерживать 24-часовой суточный ритм, что позволяет организму новорожденного адаптироваться к условиям окружающей среды [12]. Согласно имеющимся немногочисленным данным, показатели ЦИ у здоровых новорожденных соответствуют 1,1–1,15 усл. ед. [4, 5]. Снижение ЦИ говорит о ригидности циркадного профиля ЧСС и встречается у недоношенных детей. Повышение ЦИ – признак высокой чувствительности миокарда к симпатической стимуляции. В целом, учитывая особенности периода новорожденности, средние показания ЦИ соответствовали симпатической стимуляции ритма. Между тем при оценке циркадной организации ритма сердца, характеризующей функциональное состояние ССС, нами были выявлены типовые отличия, которые особенно выражены у детей с низкой и высокой СДА. В группе детей с низкой СДА отмечались наибольшие показатели ЦИ (1,22±0,05 усл. ед.). В группе новорожденных с высокой СДА также отмечается некоторое увеличение ЦИ (1,17±0,01 усл. ед.), что свидетельствует об усилении симпатической стимуляции и

в данном случае рассматривается нами как индивидуальная норма реакции.

По нашему мнению, поздний неонатальный период является наиболее стабильным для изучения показателей ВРС и проведения ХМ ЭКГ. Согласно полученным данным, по всей популяции новорожденных установлено преобладание симпатического тонуса, что характерно для данного возрастного периода. Однако количественные характеристики показателей в каждой группе были различны (табл. 2).

В целом по всей популяции новорожденных ИН (в покое) был выше 90 у.е., что свидетельствует об исходном вегетативном тоне – симпатикотонии. При анализе данных КИГ отмечается наибольший уровень центрального механизма регуляции и симпатикотонии (ИН и АМо) на фоне низкой активности гуморального канала регуляции и парасимпатических влияний (Мо и Х) в группе новорожденных с низкой СДА, при оценке вегетативной реактивности на пробу отмечался гиперсимпатикотонический тип реагирования (ИН₂/ИН₁ 1,61±0,01 усл. ед.). Обратная закономерность отмечалась в группе новорожденных с высокой СДА – степень напряжения регуляторных механизмов (ИН) и симпатических влияний (АМо) была ниже, гиперсимпатикотонический тип реагирования на пробу (ИН₂/ИН₁ 1,58±0,02 усл. ед.). Полученные данные указывают на напряжение регуляторных механизмов у детей с низкой и высокой СДА, что косвенно указывает на напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов. Нормальная ортостатическая устойчивость была выявлена у детей со средним уровнем СДА, что свидетельствовало о высоких функциональных и адаптивных возможностях организма детей этой группы. Полученные данные сопоставимы с данными других отечественных и зарубежных исследований [5, 9, 11, 13].

Таблица 2

Показатели ВРС у мальчиков с различным уровнем СДА (M±σ)

| Показатели | СДА | | | Средние значения (n=71) |
|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-------------------------|
| | низкая (n=19) | средняя (n=31) | высокая (n=21) | |
| ЧСС, уд./мин. | 146,8±6,36** | 133,4±6,84* | 128,7±3,49*/** | 135,6±8,98 |
| Мо | 0,409±0,01** | 0,451±0,02* | 0,466±0,01*/** | 0,444±0,03 |
| АМо | 30,8±0,4** | 25,2±0,7* | 21,1±0,6*/** | 25,49±3,7 |
| ΔХ | 0,08±0,02** | 0,11±0,02* | 0,13±0,02*/** | 0,11±0,02 |
| ИН ₁ | 472,6±17,3** | 254,9±13,5* | 173,9±6,2*/** | 289,2±117,5 |
| ИН ₂ /ИН ₁ | 1,64±0,01** | 1,51±0,01*/** | 1,58±0,02* | 1,56±0,06 |
| Показатели временного анализа | | | | |
| RRNN | 410,7±2,2** | 451,7±1,5* | 404,3±2,2*/** | 426,7±22,4 |
| SDNN, мс | 40,3±1,2** | 52,1±1,1* | 43,5±1,5*/** | 46,36± |
| rMSSD, мс | 20,6±1,4** | 18,2±0,9* | 15,6±0,8*/** | 18,04±2,2 |
| pNN50% | 0,91±17,3** | 0,62±0,02* | 0,95±0,01*/** | 0,81±0,2 |
| Показатели спектрального анализа | | | | |
| LF, мс | 281,5±11,9** | 234,8±6,8* | 195±3,6*/** | 235,5±33,5 |
| HF, мс | 63,1±2,5** | 85,4±3,7* | 97,4±2,6*/** | 82,9±13,47 |
| LF/HF | 4,5±0,21** | 2,7±0,11* | 2,0±0,08*/** | 2,99±0,96 |

Примечания: доверительные коэффициенты различий: * – относительно значений группы с низкой СДА; ** – относительно средних значений.

В отечественной литературе исследований по изучению ВРС у новорожденных крайне мало. Наличие контуров симпатической регуляции кровообращения подтверждается работами отечественных исследователей [5, 6, 7, 14]. Таким образом, полученные нами данные согласуются с данными других авторов и по показателям временного анализа ВРС соответствуют симпатикотонии (табл. 2). В группе детей с низкой СДА отмечаются наибольшие среднесуточные показатели ЧСС и закономерно увеличение τ MSSD (мс), в группе детей с высокой СДА отмечается обратная закономерность. Согласно имеющимся литературным данным, параметр $pNN50$ у детей раннего возраста имеет крайне низкие значения, что является отражением ригидности сердечного ритма в силу его высокой частоты в условиях гиперсимпатикотонии.

Параметры спектральной ВРС у новорожденных с различным уровнем СДА представлены в таблице 2. В группе детей с низкой СДА отмечалось увеличение доли LF-волн и уменьшение HF-волн, что характеризовалось как повышение симпатической регуляции. В группе новорожденных с высокой СДА, наоборот, отмечалось повышение активности парасимпатического (HF-волн) и уменьшение симпатического (LF-волн) каналов регуляции [14]. Данные индивидуально-типологические особенности объясняются нами повышенной импульсацией с проприорецепторов мышц.

Полученные нами данные по показателю симпато-вагусного баланса (LF/HF) в целом соответствовали данным других авторов. В группе детей с низкой СДА, где отмечаются высокие значения индекса, преобладает симпатикотония. В группе детей с высокой СДА, где отмечались низкие значения LF/HF, симпатикотония выражена в меньшей степени [15].

Таким образом, изучение адаптационных реакций в раннем неонатальном периоде у здоровых новорожденных является достаточно актуальным вопросом для понимания интегративной деятельности вегетативной нервной системы. Применение КИГ для динамической оценки адаптационных реакций позволяет быстро и объективно диагностировать степень нарушения состояния здоровья новорожденного, прогнозировать динамику процесса адаптации в раннем неонатальном периоде и проводить индивидуальное лечение.

Показатели вариабельности сердечного ритма имеют потенциально важное значение для оценки вегетативной дисфункции и персонального прогноза у детей. Изменения вариабельности сердечного ритма могут быть использованы для прогнозирования развития неврологических нарушений.

Выводы

1. В результате проведенных исследований установлены суточные показатели СДА и выделены три группы детей с низкой, средней и высокой СДА.

2. По данным суточного мониторинга ЧСС, в группе с низкой СДА установлены более высокие показатели ЧСС и наименьшие показатели ЧСС, в группе новорожденных с высокой СДА по сравнению со средними по выборке. Высокие показатели ЦИ в данных группах свидетельствуют об усилении симпатической стимуляции.

3. Умеренная симпатикотония в регуляции сердечного ритма соответствует оптимальному функционированию регуляторных систем в позднем неонатальном периоде.

4. Гиперсимпатикотония в группе новорожденных с низкой СДА свидетельствует о перенапряжении симпатоадреналовых механизмов и косвенно указывает на напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов.

5. Усиление активности автономного контура регуляции у детей с высоким уровнем СДА свидетельствует о низких адаптационных возможностях ВНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2 томах. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 704 с. [Shabalov N.P. Neonatologiya: Textbook, in two volumes. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 704 p. (In Russ.)]
2. Кушнир С.М., Стручкова И.В., Макарова И.И., Антонова Л.К. Состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у здоровых детей в различные периоды детства // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2012. № 3 (122). С. 161-165. [Kushnir S.M., Struchkova I.V., Makarova I.I., Antonova L.K. State of vegetative regulation of heart rate in healthy children in different periods of childhood *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennyye nauki.* 2012;3 (122):161-165 (In Russ.)]
3. Доскин В.А. Поликлиническая педиатрия. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 504 с. [Doskin V.A. Poliklinicheskaya pediatriya. Moscow: GOU VUNMC MZ RF; 2002. 504 p. (In Russ.)]
4. Кораблева Н.Н., Кораблев А.В., Третьяков Э.Н. Холтеровское мониторирование ЭКГ с записью реопневмограммы у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Педиатрия. 2009. Т.87. №1. С.43-48. [Korableva N.N., Korablev A.V., Tret'yakov E.N. Holter ECG monitoring with reopneumogram recording in newborns in the early neonatal period. *Pediatriya.* 2009;87(1):43-48 (In Russ.)]
5. Макаров Л.М., Школьникова М.А., Кравцова Л.А. Нормативные параметры циркадной вариабельности ритма сердца у детей первого года жизни // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 43-48. [Makarov L.M., Shkol'nikova M.A., Kravtsova L.A. Normative parameters of circadian heart rate variability in children of the first year of life. *Vestnik aritmologii.* 2000;18:43-48 (In Russ.)]
6. Куприянова О.О., Домарева Т.А. Вариабельность сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 35-38. [Kupriyanova O.O., Domareva T.A. Heart rate Variability in newborns with perinatal Central nervous system damage *Vestnik aritmologii.* 2001;24:35-38 (In Russ.)]
7. Близначева Е.А., Антонова Л.К., Малинин А.Н. Вегетативная регуляция в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с за-

держкой внутриутробного развития // Педиатр. 2018. Т. 9. № 4. С. 36-43. [Bliznetsova E.A., Antonova L.K., Malinin A.N. Vegetative regulation in the first three months of life in premature children born with intrauterine development delay. *Pediatr.* 2018;9(4):36-43 (In Russ.)] doi: 10.17816/PED9436-43

8. Гордийчук С.Н., Томилова Е.А., Рыбцова Т.Н. Оценка двигательной активности у новорожденных детей: современный взгляд на проблему // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20. № 3 (99). С. 162-165 [Gordijchuk S.N., Tomilova E.A., Rybtsova T.N. Assessment of motor activity in newborn infants: a modern view on the problem *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2019; 20(3)-99:162-165 (In Russ.)].

9. Патент РФ на изобретение № 1699425/14.04.1992. Галкина Г.А., Бережанская С.Б., Андреева Н.Б. Способ прогнозирования нарушения состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей [Patent RF na izobretenie № 1699425/14.04.1992. Galkina G.A., Berezhanskaya S.B., Andreeva N.B. Sposob prognozirovaniya narusheniya sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy u novorozhdennykh detei (In Russ.)]

10. Вялов С.С. Нормы в педиатрии: Справочник. М.: МЕДпресс-информ. 2019. 224 с. [Vyvalov S.S. Normy v pediatrii: Guide. Moscow: MEDpress-inform. 2019. 224 p. (In Russ.)]

11. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков / Под ред. Школьниковой М.А., Миклашевича И.М., Калинина Л.А. Москва. 2010. 232 с. [Shkol'nikova M.A., Miklashevich I.M., Kalinin L.A., editors. Normativnye parametry EKG u detei i podrostkov. Moscow. 2010. 232 p. (In Russ.)]

12. Абрахманов К.Б., Тулегенова Г.А., Ким С.В., Тулегенова А.Б. Особенности вегетативного гомеостаза новорожденных детей и влияющих на

него факторов // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2009. № 2 (22). С. 67-71. [Abrakhmanov K.B., Tulegenova G.A., Kim S.V., Tulegenova A.B. Osobennosti vegetativnogo gomeostaza novorozhdennykh detei i vliyayushchih na nego faktorov. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana.* 2009; 2(22):67-71 (In Russ.)]

13. Налобина А.Н., Стоцкая Е.С. К вопросу о возрастной физиологической норме при оценке показателей variability сердечного ритма у детей первого года жизни // Фундаментальные исследования. 2014. № 12-11. С.2366-2372. [Nalobina A.N., Stotskaya E.S. On the issue of age-related physiological norm in assessing heart rate variability in children of the first year of life. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;12-11:2366-2372 (In Russ.)]

14. Нароган М.В., Язык Г.В., Сюткина Е.В., Масалов А.В., Малкова И.И. Спектральный и спектрально-временной анализ сердечного ритма у новорожденных детей // Физиология человека. 2007. Т. 33, № 4. С. 58-66. [Narogan M.V., Yatsyk G.V., Syutkina E.V., Malkova I.I., Masalov A.V. Spectral and spectral-temporal heart rate analysis in newborns. *Human Physiology.* 2007;33(4):433-440 (In Russ.)]

15. Панина О.С., Киселев А.Р., Боровкова Е.И., Черненко Ю.В., Сказкина В.В., Гриднев В.И., Муреева Е.Н., Караваев А.С. Особенности variability сердечного ритма у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. № 4. С. 52-57 [Panina O.S., Kiselev A.R., Borovkova E.I., Chernenkov Yu.V., Skazkina V.V., Gridnev V.I., Mureeva E.N., Karavaev A.S. Features of heart rate variability in newborns. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018;63(4):52-57 (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-52-57

УДК 340.624.6:534.231.3:611.83

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10079

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ, ОСНОВАННОЙ НА ИЗМЕНЕНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Емельянов А.С., Прошутин В.Л.

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия (426034, ул. Коммунаров, 281), e-mail: Emelyanoff4@yandex.ru

БУЗ УР Бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ УР, Ижевск, Россия (426009, г. Ижевск, ул. Ленина, 87а)

Вопрос определения давности наступления смерти (ДНС) не теряет своей актуальности и в настоящее время. Особую сложность представляет оценка ДНС в позднем посмертном периоде.

Цель: изучение динамики изменения в посмертном периоде электрического сопротивления периферических нервов конечностей и возможность применения данного метода для определения давности наступления смерти.

Исследование проводилось на трупном материале путем иссечения фрагментов срединного нерва с верхней конечности и седалищного с нижней от 107 трупов. В дальнейшем с применением оригинального прибора проводилось измерение электрического сопротивления исследуемых объектов, на протяжении двух месяцев, в динамике, исследовалась возможность практического применения для определения давности смерти.

За время исследования выявлена четкая динамика изменения величины электрического сопротивления (ЭС) объектов исследования в зависимости от различных условий хранения. На этой основе разра-

ботана методика определения электрического сопротивления периферического нерва непосредственно на месте происшествия и определения давности наступления смерти. Метод позволяет применение в позднем посмертном периоде.

Ключевые слова: электрическое сопротивление, периферические нервы конечностей, давность наступления смерти.

USE OF THE TECHNIQUE BASED ON CHANGE OF ELECTRIC RESISTANCE OF PERIFERAL NERVES TO DETERMINE PERSCRIPTION OF DEATH COMING

Yemelyanov A.S., Proshutin V.L.

Izhevsk state medical academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281)

Bureau of forensic medicine, Izhevsk, Russia (426009, Izhevsk, Lenin St., 87a), e-mail: Emelyanoff4@yandex.ru

Determination of prescription of death coming remains an important and difficult issue, especially in late postmortem period.

The purpose is to study dynamics of change of electrical resistance of peripheral nerves of extremities in postmortem period and possibility of its use for determination of death coming prescription.

The research was conducted on cadaveric material, by excision of fragments of upper extremity median nerve and lower extremity sciatic nerve from 107 corpses. Then electrical resistance of the studied objects was measured with the help of the original device in dynamics for two months. A possibility of practical application of this method for determination of prescription of death coming was studied.

The research shows clear dynamics of change of electrical resistance value in dependence to storage conditions of the studied objects. On this basis the technique of determination of electrical resistance of a peripheral nerve directly on the place of coming, and determination of prescription of approach of death is developed. The method allows use in the late posthumous period.

Keywords: electrical resistance, extremity peripheral nerves, prescription of death coming.

Введение

Среди проблем судебной медицины вопрос диагностики давности наступления смерти (ДНС) остается чрезвычайно актуальным, и это связано прежде всего с его многогранностью и незавершенностью. Изучив профильную литературу, можно констатировать, что исследователями данной проблемы получены результаты, имеющие не только фундаментальное, но и прикладное значение, но большинство работ посвящено вопросу определения ДНС в ранние сроки посмертного периода [1–3].

Изложенное явилось основанием для проведения соответствующего исследования, с возможностью его применения именно в период выраженных гнилостных изменений тканей.

Материал и методы

В качестве объекта выбраны срединный и седалищный нервы, анатомическое строение которых и топография обеспечивают длительную их сохранность и устойчивость во внешней среде. Из методов предпочтение отдано методу регистрации электрического сопротивления (ЭС), который неплохо зарекомендовал себя при проведении исследований в поздние сроки посмертного периода [5]. Объекты исследования в виде фрагментов нервов изымались от 107 трупов лиц обоего пола, умерших насильственной и ненасильственной смертью, и помещались в «конверты» из твердой мозговой оболочки для предотвращения быстрого их высыхания. Материал был разделен на три независимые группы, которые хранились в различных температурных условиях: +20–30 °С (средняя – +25–27); +10–20 °С (средняя – +18–20) и +0–10 °С (средняя температура +4–6), что соответствовало условным группам: «тепло», «норма», «холод». Замеры ЭС проводились прибором

«Измеритель импеданса биологических тканей», разработанным и изготовленным на базе производственного объединения ООО «ИРЗ-Локомотив» – «Ижевский радиозавод». Прибор позволяет проводить измерения электрического сопротивления на частотах 100 Гц, 1 кГц, 10 кГц и 100 кГц с помощью игольчатого датчика при строго заданном расстоянии между электродами.

На первоначальном этапе измерения ЭС осуществлялись каждые 24 часа на протяжении первой недели, в дальнейшем на 10–11; 14–15; 21–22; 28–29-е сутки посмертного периода. После расчета средних величин соответственно срокам измерений ЭС, согласно правилам статистического анализа, подтверждена нормальность распределения, что позволило применить параметрический метод Ньюмена – Кейлса для сравнения множественных сравнений средних значений. Результаты сравнения показали, что статистически значимое различие получено не по всем срокам посмертного периода, вне зависимости от группы наблюдения и частоты электрического тока, что и обусловило их объединение в т.н. диагностические зоны (ДЗ), алгоритм формирования которых подробно изложен в предыдущих публикациях [4, 6].

При планировании исследований нами особое внимание уделено изучению динамики ЭС указанных периферических нервов в сроки 35–56 суток посмертного периода. Изыскания, проведенные на этом этапе, позволили установить, что на поздних сроках определяющее значение для дальнейшей разработки данной проблемы приобретают условия хранения образцов. Так, при температурных режимах «норма» и «тепло» к отдаленному периоду исследования объекты подвергались существенному высыханию и стабилизации величин ЭС на всех частотах, что ис-

ключало возможность их оценки, а равно и использования в качестве критериев ДНС.

При этом в группе «холод», на протяжении 5–8-недельного периода измерения, величины ЭС показали нелинейную динамику, поэтому и явились базой данных для расчета ДЗ. Принимая во внимание количество групп сравнения – четыре, что соответствовало срокам измерений нами для установления достоверности их различий, выбран метод для сравнения множественных групп с расчетом критерия Q (Ньюмена – Кейлса), выбор которого обусловлен нормальностью распределения наблюдений в сравниваемых совокупностях.

Результаты и их обсуждение

Результаты сравнения позволили определить достоверные различия между группами на всех частотах с формированием соответствующих ДЗ при вероятности безошибочного прогноза 95%, что представлено в таблицах 1–4.

Из содержания таблиц следует, что на частоте тока 100 Гц определяется 4 ДЗ соответственно 5, 6, 7-й и 8-й неделям, на частотах 1, 10 и 100 кГц – по три ДЗ – 6, 7 и 8-я недели, которые можно рассматривать в качестве дополнительных критериев ДНС.

Таблица № 1

Величина Q и табличные* значения «q» для частоты 100 Гц

| недели | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 8 | 84,71 (3,917*) | 15,82 (3,685*) | 11,61 (3,356*) | 5,68 (2,800*) |
| 7 | 66,99 (3,685*) | 10,14 (3,356*) | 5,93 (2,800*) | |
| 6 | 61,06 (3,356*) | 4,21 (2,800*) | | |
| 5 | 56,85 (2,800*) | | | |

Таблица № 2

Величина Q и табличные* значения «q» для частоты 1 кГц

| недели | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 8 | 26,33 (3,917*) | 21,81 (3,685*) | 15,22 (3,356*) | 6,05 (2,800*) |
| 7 | 16,54 (3,685*) | 15,76 (3,356*) | 9,17 (2,800*) | |
| 6 | 7,37 (3,356*) | 6,59 (2,800*) | | |
| 5 | 0,78 (2,800*) | | | |

Таблица № 3

Величина Q и табличные* значения «q» для частоты 10 кГц

| недели | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 8 | 33,99 (3,917*) | 28,15 (3,685*) | 19,65 (3,356*) | 7,81 (2,800*) |
| 7 | 21,35 (3,685*) | 20,34 (3,356*) | 11,83 (2,800*) | |
| 6 | 9,52 (3,356*) | 8,51 (2,800*) | | |
| 5 | 1,01 (2,800*) | | | |

Таблица № 4

Величина Q и табличные* значения «q» для частоты 100 кГц

| недели | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 8 | 41,63 (3,917*) | 34,48 (3,685*) | 24,06 (3,356*) | 9,57 (2,800*) |
| 7 | 26,15 (3,685*) | 24,91 (3,356*) | 14,49 (2,800*) | |
| 6 | 11,66 (3,356*) | 10,42 (2,800*) | | |
| 5 | 1,24 (2,800*) | | | |

Как известно, при разработке проблемы ДНС обязательному учету подлежат факторы экзо- и эндогенного характера, которые могут оказывать влияние на изучаемые параметры биологических объектов, в нашем случае на величины ЭС. Поэтому необходимо определять вероятное влияние на них таких факторов, как этанолемия, количественные различия ряда параметров анатомического строения срединного и

седалищного нервов, пол, род смерти. Для сравнения групп выбран критерий t (Стьюдента), применение которого обусловлено парностью совокупностей, при этом в качестве примера на рисунках 1–4 приведены величины коэффициента «t» 4-й недели посмертного периода, хотя подобные данные получены на всех сроках измерений.

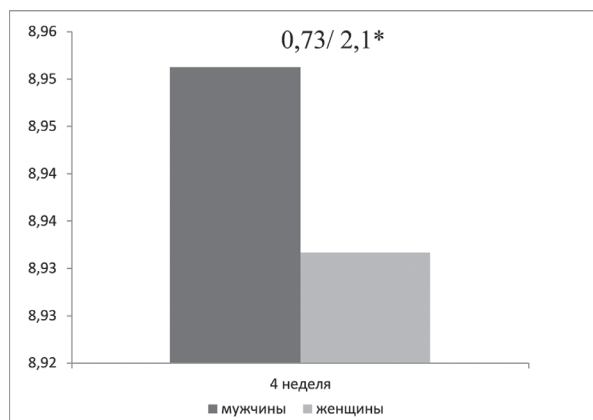


Рис. 1. Критерий «t» сравнения групп мужчин и женщин и значение «t» * 2,1 для $\alpha = 0,05$

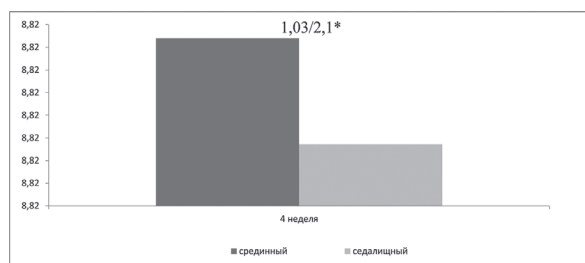


Рис. 2. Критерий «t» сравнения групп срединного и седалищного нервов и значение «t» * 2,1 для $\alpha = 0,05$

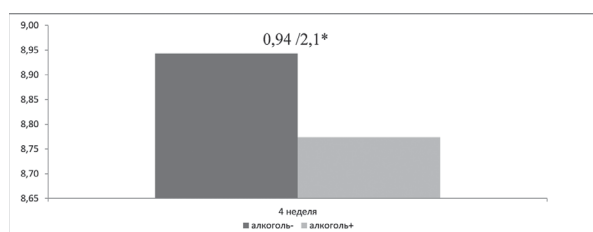


Рис. 3. Критерий «t» сравнения групп алкоголь+/- и значение «t» * 2,1 для $\alpha = 0,05$

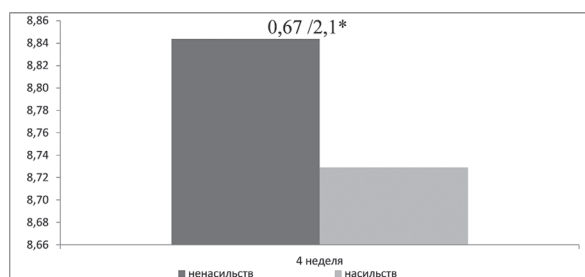


Рис. 4. Критерий «t» сравнения групп род смерти и значение «t» * 2,1 для $\alpha = 0,05$

Результаты показали отсутствие статистически значимых различий в указанных группах, что исключает влияние данных факторов на величины ЭС, и их можно не учитывать при определении ДНС.

Для определения влияния возрастных изменений нервной ткани на величину ЭС материал разделили на возрастные группы согласно основным периодам морфологической перестройки: до 30 лет, 30–39 лет; 40–59 и 60 лет и более. В связи с образованием четырех групп для их сравнения выбран примененный ранее метод Ньюмена – Кейлса с расчетом коэффициента Q. Исследование показало, что при сравнении между собой средних величин с 5-й по 8-ю неделю величина критерия Q колебалась в пределах 0,1–1,5, а это существенно ниже табличного значения $q = 2,80$, соответствующего 95% безошибочного прогноза, поэтому возрастной фактор можно не принимать во внимание при диагностике давности смерти.

Выводы

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы: величины ЭС срединного и седалищного нерва могут быть использованы в качестве дополнительного экспертного критерия для определения давности наступления смерти, этанолемия, возрастные и анатомические особенности строения нервов не оказывают влияния на величину ЭС, поэтому указанные факторы можно не учитывать при определении ДНС в поздние сроки посмертного периода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Бабкина Е.П., Долотин С.А. О возможности установления давности причинения травмы и времени смерти по динамике изменений температурных показателей печени // Судебная медицина. 2017. №3(4). С. 8-11. [Babkina Ye.P., Dolotin S.A. The determination of depending on the duration of injury and time of death the dynamics of changes in the temperature characteristics of the liver. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2017;3(4):8-11. (In Russ.)]
2. Вавилов А.Ю., Кузовков А.В. Способ определения давности смерти человека по величине тимпанической температуры трупа // Медицинская экспертиза и право. 2017. №3. С.42 [Vavilov A. Yu., Kuzovkov A. V. Method for determining the time of death by tympanic temperature. *Medical examination and law*. 2017;3:42. (In Russ.)]
3. Сост. Витер В.И., Вавилов А.Ю., Бабушкина К.А. Порядок работы врача – судебно-медицинского эксперта при осмотре трупа на месте его обнаружения: учебное пособие. Ижевск, 2016. 88 с. [Viter V.I., Vavilov A.Yu., Babushkina K.A. Poryadok raboty vracha – sudebno-meditsinskogo eksperta pri osmotre trupa na meste ego obnaruzheniya: Manual. Izhevsk, 2016. 88p. (In Russ.)]
4. Емельянов А.С., Прошутин В.Л. Величина электрического сопротивления седалищного нерва как критерий диагностики давности смерти // Медицинская экспертиза и право. М., 2012. № 2. С. 29-30. [Yemelyanov A.S., Proshutin V.L. Size of electrical resistance of a sciatic nerve as criterion of diagnostics of prescription of death. *Medical examination and law*. 2012:2:29-30. (In Russ.)]
5. Никифоров Я.А. Определение давности смерти по изменению электрического сопротивле-

ния почек и ахилловых сухожилий: автореф. дисс. канд. мед. наук. Ижевск, 2003. 23 с. [Nikiforov Y.A. Opredelenie давности smerti po izmeneniyu elektricheskogo soprotivleniya почек i ahillovykh sukhozhiлий [dissertation]. Izhevsk, 2003. 23 p. (In Russ.)]

6. Прошутин В.Л., Емельянов А.С., Диагностика давности смерти по величине электрическо-

го сопротивления срединного нерва // Медицинская экспертиза и право. М., 2012. № 1. С 35-36. [Proshutin V.L., Yemelyanov A.S. Diagnostics the limitation of death in size of electrical resistance of a median nerve. *Medical examination and law*. 2012;1:35-36. (In Russ.)]

УДК 616.981-02: 612.111.6

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10080

О РОЛИ ЭРИТРОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЯДА ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Пименов Е.В., ²Оборин В.А., ³Ивонин А.Г., ⁴Бутина Е.В., ⁴Макарова Н.А.

¹ФГБУН Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: eugene.pimenov@gmail.com

²ФГБОУ ВО Вятский государственный университет, Киров, Россия (610020, г. Киров, ул. Преображенская, 41)

³Отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, Сыктывкар, Россия (167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50)

⁴ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

В статье представлены результаты изучения фиксирующей активности эритроцитов млекопитающих в отношении вакцинных штаммов возбудителей ряда особо опасных бактериальных инфекций в условиях *in vitro* и *in vivo*. Показано, что эритроциты млекопитающих, в том числе человека, обладают способностью связывать клетки чумного, туляремийного микробов и споры сибиреязвенных бацилл, в то время как уровень прикрепления к эритроцитам бруцеллезных бактерий – крайне низкий. Проведено сопоставление результатов оценки фиксирующей активности эритроцитов различных видов млекопитающих в отношении чумного и сибиреязвенного микробов с данными литературы по восприимчивости соответствующих биологических видов к чуме и сибирской язве. Полученные сведения позволили выдвинуть гипотезу о роли эритроцитов в реализации таких особо опасных инфекций, как чума, сибирская язва, туляремия и бруцеллез.

Ключевые слова: чума, сибирская язва, туляремия, бруцеллез, бактериофиксирующая активность эритроцитов.

ON THE ROLE OF ERYTHROCYTES IN THE PATHOGENESIS OF SOME ESPECIALLY DANGEROUS INFECTIOUS DISEASES

¹Pimenov E.V., ²Oborin V.A., ³Ivonin A.G., ⁴Butina E.V., ⁴Makarova N.A.

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion Federal Medical-Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya St., 72), e-mail: eugene.pimenov@gmail.com

²Vyatka State University, Kirov, Russia (610020, Kirov, Preobrazhenskaya St., 41)

³Department of comparative cardiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia (167000, Syktyvkar, Pervomaiskaya St., 50)

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112)

The article presents the results of studying the fixing activity of mammalian erythrocytes in relation to vaccine strains of pathogens of a number of especially dangerous bacterial infections *in vitro* and *in vivo*. It is shown that the erythrocytes of mammals, including humans, have a pronounced ability to bind cells of plague, tularemia microbe and spores of anthrax bacilli, while the level of attachment to erythrocytes of brucellosis bacteria was extremely low. The results of the evaluation of the fixing activity of erythrocytes of various mammalian species in relation to the plague and anthrax microbe with the literature data on susceptibility of the corresponding biological species to the plague and anthrax have been compared. The obtained data allowed to put forward a hypothesis about the importance of erythrocytes in the implementation of such especially dangerous infections as plague, anthrax, tularemia and brucellosis.

Keywords: plague, anthrax, tularemia, brucellosis, pathogenesis, mammals, susceptibility, vaccine strains, microbe-fixing activity of erythrocytes.

Чума, сибирская язва, туляремия и бруцеллез относятся к особо опасным зооантропонозным инфекциям, спорадические случаи и вспышки которых регулярно фиксируются на территории Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья [1–4]. Так, летом 2016 г. была зарегистрирована крупная вспышка сибирской язвы на территории Ямало-Ненецкого автономного округа, в результате которой заболели 2650 северных оленей, из них 2350 голов пали, 300 – подверглись вынужденному убою. В результате контакта с больными и павшими животными заболели 36 человек с одним летальным исходом [5].

Успешное решение вопросов профилактики и терапии чумы, сибирской язвы, туляремии и бруцеллеза может быть осуществлено лишь с учетом расширения знаний об их патогенезе, который на сегодня описан весьма подробно [6–10], но окончательно не раскрыт. В качестве одного из ключевых моментов в развитии перечисленных инфекционных заболеваний отечественными и зарубежными авторами рассматривается бактериемия, указывающая на гематогенное распространение возбудителей. Попадая в кровь, патогены неизбежно контактируют с ее форменными элементами. И если взаимодействие чумных, сибиреязвенных, туляремиальных и бруцеллезных бактерий с клетками белой крови (лейкоцитами) подробно освещено, то вопросы взаимодействия этих возбудителей с красными кровяными тельцами (эритроцитами) изучены крайне слабо. Вместе с тем эритроциты являются самой многочисленной клеточной популяцией крови с общей площадью поверхности 3800 м². Благодаря развитому рецепторному аппарату эритроциты осуществляют транспортировку и депонирование многих эндо- и экзогенных субстанций [11, 12]. Таким образом, вероятность прямых контактов возбудителей чумы, сибирской язвы, туляремии и бруцеллеза с эритроцитами на стадии бактериемии чрезвычайно велика. Можно предполагать, что такие межклеточные взаимодействия играют определенную роль в патогенезе инфекционных болезней.

Косвенным подтверждением взаимных контактов бактериальных патогенов с эритроцитами могут являться клинические наблюдения. У больных чумой и сибирской язвой отмечаются геморрагические изменения под кожей и на слизистых оболочках [6, 8]. При патоморфологическом исследовании животных и людей, погибших от чумы и сибирской язвы, обнаруживается гемолиз эритроцитов в сосудистом русле, печени и селезенке [13, 14]. Имеются сообщения о способности чумного микроба проникать внутрь эритроцитов и утилизировать железо из гемоглобина [15, 16].

Цель настоящей работы – определить фиксирующую активность эритроцитов различных видов млекопитающих, в том числе человека, в отношении чумного, сибиреязвенного, туляремиального и бруцеллезного микробов (на моделях вакцинных штаммов) и обосновать ее значение в развитии инфекционного процесса.

Материал и методы

Штаммы. Основными объектами исследований в работе являлись вакцинные штаммы: *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, *V. anthracis* СТИ-1, II вакцины

Ценковского и *F. tularensis* 15 НИИЭГ, полученные из ФГУ «48-й ЦНИИ Минобороны РФ» (г. Киров), а также вакцинные штаммы *V. anthracis* 55 ВНИИ-ВВиМ и *V. abortus* 19 ВА, предоставленные ОАО «Агровет» (г. Киров). Питательные среды. Для выращивания вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ использовали ГРМ-агар pH 7,2 (ФГУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск), а также мясо-пептонный агар (МПА) и агар Хоттингера (АХ) pH 7,2, приготовленные в лабораторных условиях. В качестве дополнительных ингредиентов к питательным средам использовали сульфит натрия (Na₂SO₃) и генцианвиолет (ГВ). Культуры бактерий *Y. pestis* EV НИИЭГ выращивали при температуре (28±1) °С в течение 48 часов. Клинические и музейные штаммы выращивали на ГРМ-агаре pH 7,2 при температуре (37±1) °С в течение 24 часов. Материалом для получения эритроцитов служила венозная кровь клинически здоровых людей и животных. Пробы крови людей (n=15) получали из ФГЛУ «Кировская областная станция переливания крови», пробы крови животных – из вивария ФГОУ ВПО «Вятская ГСХА» (белые мыши (n=25), кролики (n=18)), питомника ФГУ «48-й ЦНИИ Минобороны РФ» (белые крысы (n=18), морские свинки (n=12), золотистые хомячки (n=10)), ФГУ «Кировская областная станция по борьбе с болезнями животных» (собаки (n=6), кошки (n=6)), ветеринарной клиники и лаборатории коневодства ФГОУ ВПО «Вятская ГСХА» (коровы (n=8), лошади (n=6)), ОАО «Кировский мясокомбинат» (свиньи (n=6)), а также хозяйств частного сектора Кировской области (козы (n=8), овцы (n=5)). Животные отобраны методом случайной выборки, методом аналогов.

В качестве антикоагулянтов использовали 3,8%-ный раствор лимоннокислого натрия (1:10) или гепарин (3,0 ЕД/мл крови). Микроскопию объектов проводили, пользуясь световым микроскопом «Миктрон-400М» (ООО «Петролазер», г. С.-Петербург). Определение концентрации эритроцитов в суспензии производили в счетной камере Горяева по методике, описанной А.Я. Любиной, Л.П. Ильичевой, Т.В. Катосовой [17]. Определение уровня адгезии бактерий к эритроцитам осуществляли методами В.И. Брилис, Т.А. Брилене, Л.А. Левкова [18] и С.С. Гизатулиной, М.О. Биргер, Л.И. Кулинич [19]. Статистическую обработку результатов исследований осуществляли при помощи компьютерной программы Biostat, версия 4.03, с вычислением значений средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Различия между группами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Приступая к разработке нового метода определения бактериофиксирующей активности эритроцитов (БФАЭ), использовали следующие методические приемы. Во-первых, факт прикрепления бактерий к эритроцитам устанавливали после центрифугирования суспензии, содержащей микробные клетки и эритроциты. Большинство бактерий легче эритроцитов, поэтому после осаждения последних они оставались в надосадочной жидкости. Если бактерии фиксировались на эритроцитах, то они осаждались вместе с эритроцитами и в надосадочной жидкости отсутствовали или же обнаруживались в небольшом количестве. Во-вторых, определение количества микробных

клеток, оставшихся после центрифугирования в надосадочной жидкости, проводили с помощью фотоколориметрии. Первоначально изучили принципиальную возможность использования предлагаемых методических приемов для оценки фиксации эритроцитами бактерий. Для этого в пробирках смешивали по 2,5 мл суспензии микробных клеток и 1,0 мл суспензии эритроцитов. В качестве контроля применяли пробы, содержащие 2,5 мл суспензии микробных клеток и 1,0 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия (рН 7,2) (контрольная проба № 1); 1,0 мл суспензии эритроцитов и 2,5 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия (рН 7,2) (контрольная проба № 2). Пробы помещали на вращающуюся платформу, инкубировали при температуре 37 ± 1 °С в течение 30 мин. с последующим центрифугированием при 300 g в течение 1,5 мин. для осаждения эритроцитов, после чего измеряли оптическую плотность (ОП) надосадочной жидкости. Оценку взаимодействия эритроцитов с бактериями осуществляли с помощью показателя бактериофиксирующей активности эритроцитов (ПБФАЭ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ПБФАЭ} = \frac{D_{к1} + D_{к2} - D_{он}}{D_{к1}} \times 100\%,$$

где ПБФАЭ – показатель бактериофиксирующей активности эритроцитов; $D_{к1}$ – ОП надосадочной жидкости в контрольной пробе № 1; $D_{к2}$ – ОП надосадочной жидкости в контрольной пробе № 2; $D_{он}$ – ОП надосадочной жидкости в опытной пробе. В дальнейших исследованиях применяли концентрацию эритроцитов $1,0 \times 10^9$ /мл. Сопоставление результатов, полученных фотоколориметрическим методом, с данными метода В.И. Брилис с соавт. (1986) позволило ввести шкалу оценки ПБФАЭ. При значениях ПБФАЭ ниже 5% считали, что эритроциты не обладают способностью фиксировать микробные

клетки; при ПБФАЭ в диапазоне 5–15% фиксирующую способность эритроцитов считали низкой, 15–40% – средней, 40–60% – высокой, а свыше 60% – очень высокой.

Таким образом, нами был разработан фотоколориметрический метод определения БФАЭ, который имел значительные преимущества перед традиционным методом определения адгезивных свойств бактерий. Во-первых, разработанный метод позволял устанавливать процент бактерий, прочно фиксированных на эритроцитах; во-вторых, давал возможность оценивать взаимодействие миллионов микробных клеток и эритроцитов; в-третьих, регистрация прикрепившихся бактерий к эритроцитам осуществлялась с помощью прибора, что исключало субъективность в оценке результатов исследования.

Результаты и их обсуждение

Высокий уровень фиксирующей активности выявлен у эритроцитов человека в отношении вакцинных штаммов чумного и туляремийного микробов. Показано, что ПБФАЭ человека в отношении спор сибиреязвенного микроба зависит от штамма. Эритроциты человека в большей степени фиксируют на своей поверхности споры *V. anthracis* II вакцины Ценковского, чем споры штаммов СТИ-1 и № 55 ВНИИВВиМ. Установлено, что эритроциты человека не фиксируют на своей поверхности бактерии вакцинного штамма 19 ВА бруцеллезного микроба (табл. 1). Полученные нами результаты определения ПБФАЭ человека в отношении спор сибиреязвенного микроба согласуются с данными А.А. Куриловой с соавт. (2004) [20], которые в своих исследованиях показали, что вегетативные клетки вирулентных штаммов *V. anthracis* проявляют более выраженные адгезивные свойства в отношении эритроцитов человека, чем авирулентные, что связано со строением стенки микроба.

Таблица 1

ПБФАЭ человека в отношении вакцинных штаммов возбудителей чумы, сибирской язвы, туляремии и бруцеллеза ($M \pm m$, $n=5$)

| Виды микроорганизмов | Штаммы | ПБФАЭ, % |
|-------------------------------------|------------------------|------------|
| <i>Y. pestis</i> | EV линии НИИЭГ | 77,41±5,29 |
| <i>V. anthracis</i> (спорные формы) | № 55 ВНИИВВиМ | 46,69±2,77 |
| | СТИ-1 | 46,29±2,72 |
| | II вакцина Ценковского | 56,69±2,77 |
| | 15 линии НИИЭГ | 64,52±3,37 |
| <i>F. tularensis</i> | 15 линии НИИЭГ | 64,52±3,37 |
| <i>B. abortus</i> | 19 ВА | 0,86±0,42 |

Эксперименты показали зависимость фиксирующей активности эритроцитов в отношении вакцинного штамма чумного микроба от их видовой принадлежности. Высокие показатели бактериофиксирующей активности (БФА) в отношении клеток *Y. pestis* EV НИИЭГ установлены у эритроцитов белой мыши, белой крысы, человека, морской свинки, кролика, свиньи. Низкие показатели БФА в отношении этого микроба выявлены у эритроцитов кошки и лошади. Полученные данные о различной БФАЭ разных видов животных в отношении бактерий *Y. pestis* EV НИИЭГ во многом совпадали с результатами исследований, отображенными в научной литературе, о чувствительности животных к инфицированию возбудителем чумы [7, 21, 22].

Для подтверждения высказанного предположения изучили БФАЭ различных видов млекопитающих

в отношении клеток *Y. pestis* EV НИИЭГ и сравнили полученные результаты с данными литературы [7] по восприимчивости этих биологических видов к чуме. Выявлено, что эритроциты восприимчивых к чуме млекопитающих (белые мыши, белые крысы, морские свинки, человек) обладают более высокой бактериофиксирующей активностью, чем эритроциты видов, проявляющих низкую восприимчивость к данной болезни (кошки, лошади).

Результаты исследований подтверждают наше предположение и свидетельствуют о том, что наряду с патогенными свойствами чумного микроба БФАЭ играет определенную роль в восприимчивости млекопитающих к инфицированию и реализации инфекционного процесса при чуме, а также, что эритроциты играют определенную роль в развитии и реализации инфекционного процесса при данном

заболевании. Животные, обладающие высокими показателями БФАЭ в отношении чумных бактерий, более чувствительны к инфицированию *Y. pestis*, а виды животных с низким ПБФАЭ менее восприимчивы к заражению возбудителем чумы. Аналогичные данные были получены при изучении БФАЭ разных млекопитающих с использованием спор *B. anthracis* № 55 ВНИИВВиМ. У высоковосприимчивых к инфицированию сибирской язвой млекопитающих

(морские свинки, кролики, крупный рогатый скот, человек) способность эритроцитов связывать на своей поверхности споры сибирезявленного микроба была более выраженной, чем у эритроцитов животных, резистентных к заражению (белые крысы, свиньи) [8].

Из анализа данных табл. 2 и 3 следует, что фиксирующая активность эритроцитов в отношении спор *B. anthracis* 55 ВНИИВВиМ значительно ниже, чем бактерий *Y. pestis* EV НИИЭГ.

Таблица 2

ПБФАЭ разных видов млекопитающих в отношении клеток *Y. pestis* EV НИИЭГ и данные литературы по их чувствительности к инфицированию возбудителем чумы

| Группа | Эритроциты млекопитающих | Количество обследованных | ПБФАЭ, % (M±m) | Чувствительность к инфицированию (по данным литературы) [23, 24] |
|--------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--|
| 1 | Белой мыши | 12 | 70,70±3,61 | Высокая |
| | Белой крысы | 8 | 83,97±5,01 | Высокая |
| | Свиньи | 6 | 76,94±4,01 | Высокая |
| | Кролика | 8 | 74,52±4,63 | Высокая |
| | Человека | 12 | 76,37±7,15 | Высокая |
| | Морской свинки | 12 | 61,12±2,82 | Высокая |
| 2 | Золотистого хомячка | 10 | 47,09±4,36 ¹ | Средняя |
| | Козы | 8 | 51,28±7,36 ¹ | Средняя |
| | Коровы | 8 | 45,31±3,12 ¹ | Средняя |
| | Овцы | 5 | 43,38±3,74 ¹ | Средняя |
| | Собаки | 6 | 57,08±3,88 | Средняя |
| 3 | Лошади | 6 | 30,59±1,88 ^{1,2} | Низкая |
| | Кошки | 6 | 22,11±5,53 ^{1,2} | Низкая |

Примечания: ¹ – различия с группой 1; ^{1,2} – различия с группами 1 и 2 статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Стьюдента.

Таблица 3

БФАЭ разных видов млекопитающих в отношении спор *B. anthracis* 55 ВНИИВВиМ и данные литературы по их чувствительности к инфицированию возбудителем сибирской язвы

| Группа | Эритроциты млекопитающих | Количество обследованных | ПБФАЭ, % (M±m) | Чувствительность к инфицированию (по данным литературы) [23, 24] |
|--------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--|
| 1 | Коровы | 5 | 39,18±2,24 | Высокая |
| | Кролика | 5 | 46,24±3,18 | Высокая |
| | Человека | 5 | 46,69±2,77 | Высокая |
| | Морской свинки | 6 | 41,21±2,16 | Высокая |
| 2 | Белой крысы | 6 | 4,52±1,08 ¹ | Низкая |
| | Свиньи | 5 | 4,23±0,31 ¹ | Низкая |

Примечание: ¹ – различия с группой 1 достоверны ($p < 0,05$) по критерию Стьюдента.

Полученные сведения о БФАЭ различных видов млекопитающих в отношении тестируемых вакцинных штаммов позволили выдвинуть гипотезу о том, что клетки возбудителей чумы, туляремии и споры возбудителя сибирской язвы при проникновении в кровеносное русло восприимчивого хозяина фиксируются эритроцитами, что способствует их поглощению макрофагами селезенки и печени. Этим явлением может объясняться кратковременность первичной бактериемии при чуме, туляремии и сибирской язве, а также видовая чувствительность млекопитающих к их возбудителям. В макрофагах эритроциты разрушаются, а возбудители пролиферируют, что подтверждается (патоморфологически и бактериологически) накоплением возбудителей в печени и селезенке. После интенсивного размножения бактерий макрофаги

погибают, микробные клетки в большом количестве попадают в кровеносное русло, что приводит к вторичной бактериемии и острому течению процесса. При бруцеллезе, возбудитель которого не фиксируется на эритроцитах и длительное время находится в кровеносном русле, инфекционный процесс характеризуется хроническим течением. Полученные результаты расширяют представления о патогенезе чумы, сибирской язвы, туляремии и бруцеллеза и обосновывают роль БФАЭ в нем.

Данные литературы и результаты собственных бактериологических исследований экспериментальных животных, погибших от чумы, сибирской язвы и туляремии, свидетельствуют о том, что при указанных инфекциях возбудители в основном локализованы в печени и селезенке, где происходит их интенсивное

размножение. Для повышения эффективности экстренной профилактики и лечения этих заболеваний целесообразно осуществлять адресную доставку антибиотиков с помощью эритроцитарных контейнеров. Эритроциты, заполненные антибиотиком, будут поглощаться и разрушаться макрофагами печени и селезенки, что обеспечит создание высоких концентраций препаратов внутри вышеназванных органов и снизит побочное действие антибиотиков на организм в целом.

Заключение

Таким образом, выявлено, что эритроциты человека фиксируют на своей поверхности клетки вакцинных штаммов возбудителей чумы, туляремии и споры вакцинных штаммов возбудителей сибирской язвы, но не взаимодействуют с клетками вакцинного штамма возбудителя бруцеллеза. Установлено, что способность эритроцитов фиксировать споры сибиреязвенного микроба варьирует в зависимости от штаммовой принадлежности последнего. Полученные результаты позволяют предполагать, что наряду с патогенными свойствами возбудителей в развитии и реализации инфекционного процесса при чуме, сибирской язве, туляремии и бруцеллезе определенную роль играет БФАЭ. При первых трех инфекциях, протекающих в острой форме, БФАЭ находится на высоком уровне, а при бруцеллезе, характеризующемся хроническим течением, эритроциты не связывают возбудителя заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 12-04-00426-а и № 15-04-06312-а.

Литература/References

1. Кутырев В.В. Актуальные проблемы особо опасных инфекционных болезней и санитарная охрана территорий в современных условиях // Журнал Микробиологии. 2008. № 1. С. 17–23. [Kutyrev V.V. Actual problems of especially dangerous infectious diseases and sanitary protection of territories in modern conditions. *Journal of Microbiology*. 2008;1:17-23 (In Russ.)]
2. Ладный В.И., Ющенко Г.В. Сибирская язва на территории Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 36–39. [Ladny V.I., Yushchenko G.V. Anthrax on the territory of the Russian Federation *Epidemiological and infectious diseases*. 2009;2:36-39 (In Russ.)]
3. Транкилевский Д.В., Удовиков А.И., Попов В.П. и др. Состояние численности грызунов и эпидемиологическая обстановка по туляремии на территории Российской Федерации во втором полугодии 2014 г., прогноз на 2015 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 1. С. 30–35. [Trankilevsky D.V., Udovikov A.I., Popov V.P. et al. Status of rodent numbers and epidemiological situation for tularemia in the Russian Federation in the second half of 2014, forecast for 2015. *Problemy osobo opasnykh infektsii*. 2015;1: 30-35. (In Russ.)]
4. Лямкин Г.И., Худолеев А.А., Хачатурова А.А., Куличенко А.Н. Обзор эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2014 г. и прогноз на 2015 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 2. С. 22–24. [Lyamkin G.I., Khudoleev

A.A., Khachaturova A.A., Kulichenko A.N. Overview of the epidemiological situation of brucellosis in the Russian Federation in 2014 and forecast for 2015. *Problemy osobo opasnykh infektsii*. 2015;2:22-24. (In Russ.)]

5. Попова А.Ю., Демина Ю.В., Ежлова Е.Б. и др. Вспышка сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе в 2016 году, эпидемиологические особенности // Проблемы особо опасных инфекций 2016. № 4. С. 42–46. 5. [Popova A.Yu., Demina Yu.V., Yezhlova E.B. et al. Anthrax outbreak in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug in 2016, epidemiological features. *Problemy osobo opasnykh infektsii*. 2016;4:42-46 (In Russ.)]

6. Наумов А.В., Ледванов М.Ю., Дроздов И.Г. Иммунология чумы: Руководство. Саратов: РосНИИПЧИ «Микроб», 1992. 172 с. [Naumov A.V., Ledvanov M.Yu., Drozdov I.G. *Immunologiya chumy: Leadership*. Saratov: RosNIIPCHI «Microbe»; 1992. 172. (In Russ.)]

7. Домарадский И.В. Чума. М.: Медицина, 1998. 176 с. [Domaradsky I.V. Chuma. Moscow: Medicine, 1998:176 (In Russ.)]

8. Патоморфогенез сибирской язвы /Под ред. П.Н. Бургасова. М.: Медицина, 2002. 240 с. [Burgasov P.N., editor. *Patomorfologiya sibirskoi yazvy*. Moscow: Medicine, 2002. 240. (In Russ.)]

9. Белозеров Е.С. Бруцеллез. М.: Медицина, 1985. 184 с. 10. [Belozеров E.S. Brutsellez. Moscow: Medicine; 1985. 184. (In Russ.)]

10. Никифоров В.В., Кареткина Г.Н. Туляремия: от открытия до наших дней // Инфекционные болезни. 2007. Т.5. № 1. С. 67–76. 10. [Nikiforov V.V., Karetkina G.N. Tularemia: from discovery to the present day. *Infektsionnye bolezni*. 2007;5(1): 67-76. (In Russ.)]

11. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 270 с. 11. [Levtov V.A., Regirer S.A., Shadrina N.Kh. *Reologiya krovi*. Moscow: Medicine; 1982. 270 p. (In Russ.)]

12. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функции эритроцитарных мембран. Минск: Наука и техника, 1981. 216 с. 12. [Chernitsky E.A., Vorobey A.V. *Struktura i funktsii eritrotsitarnykh membran*. Minsk: Science and Technology; 1981. 216. (In Russ.)]

13. Чалисов И.А., Хазанов А.Т. Патологоанатомическая диагностика некоторых инфекционных болезней человека. М.: Медицина, 1964. 124 с. 13. [Chalysov I.A., Khazanov A.T. *Patologoanatomicheskaya diagnostika nekotorykh infektsionnykh boleznei cheloveka*. Moscow: Medicine; 1964. 124 p. (In Russ.)]

14. Абрамова А.А., Гринберг Л.М. Патологическая анатомия сибиреязвенного сепсиса по материалам инфекционной вспышки 1979 года в Свердловске (макроскопические изменения) // Арх. пат. 1993. Т. 55. № 1. С. 12–17. 14. [Abramova A.A., Greenberg L.M. *Patologicheskaya anatomiya sibireyazvennogo sepsisa po materialam infektsionnoi vspyshki 1979 goda v Sverdlovsk (makroskopicheskie izmeneniya)*. *Arkhiv patologii* 1993;55(1): 12-17. (In Russ.)]

15. Perry R.D., Shah J., Bearden S.W. et al. Yersinia pestis TonB: role in iron, heme and hemoprotein utilization. *Infect. Immun*. 2003. Vol. 71, № 7: 4159–4162.

16. Федорова В.А., Девдариани З.Л. Механизм взаимодействия Yersinia pestis с эритроцитами и его значение для патогенеза чумы // Вестник РАМН. 2007. № 1. С. 13–21. 16. [Fedorova V.A., Devdariani Z.L. The mechanism of interaction of Yersinia pestis with

red blood cells and its significance for the pathogenesis of plague. *Vestnik RAMS*. 2007;1: 13-21. (In Russ.)

17. Любина А.Я., Ильичева Л.П., Катосова Т.В. Клинические лабораторные исследования. М.: Медицина, 1984. 288 с. [Lyubina A.Ya., Ilyicheva L.P., Katosova T.V. *Klinicheskie laboratornye issledovaniya*. Moscow: Medicine; 1984. 288 p. (In Russ.)]

18. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П. и др. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабораторное дело. 1986. № 4. С. 210–212. [Brilis V.I., Brilene T.A., Lenzner H.P. et al. *Metodika izucheniya adgezivnogo protsessa mikroorganizmov*. *Laboratornoe delo*. 1986;4: 210-212. (In Russ.)]

19. Гизатулина С.С., Биргер М.О., Кулинич Л.И. и др. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивно-активных колоний и типу адгезинов // Журнал микробиологии. 1991. № 4. С. 21–23. 19. [Gizatulina S.S., Birger M.O., Kulnich L.I. et al. A method for assessing the state of human intestinal microflora by the number of adhesive-active colonies and type of adhesins. *Journal of Microbiology*. 1991;4:21-23. (In Russ.)]

20. Курилова А.А., Проскурина В.А., Майская В.Д. Неоднородность штаммов *Bacillus anthracis* по

способности к адгезии // Журнал микробиологии. 2004. № 3. С. 81–83. [Kurilova A.A., Proskurina V.A., Maiskaya V.D. The heterogeneity of strains of *Bacillus anthracis* in terms of adhesion. *Journal of Microbiology*. 2004;3:81-83. (In Russ.)]

21. Туманский В.М. Микробиология чумы (микробиологические основы диагностики чумы). М.: Медгиз, 1958. 268 с. [Tumansky V.M. *Mikrobiologiya chumy (mikrobiologicheskie osnovy diagnostiki chumy)*. Moscow: Medgiz; 1958. 268 p. (In Russ.)]

22. Watson R.P., Blanchard T.W., Mense M.G., Gasper P.W. Histopathology of experimental plague in cats. *Vet. Pathol.* 2001;38(2):165–172.

23. Покровский В.И., Пак С.Г. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 816 с. [Pokrovsky V.I. Pak S.G. *Infektsionnye bolezni i epidemiologiya*. Moscow: GEOTAR-Med; 2004. 816 p. (In Russ.)]

24. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. В.И. Покровского и К.М. Лобана. М.: Медицина, 1986. 464 с. [Pokrovsky V.I., Loban K.M. *Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam*. Moscow: Medicine; 1986. 464 p. (In Russ.)]

УДК 616-053.4:618.33:613.81

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10081

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ ФЕТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА

Абасова А.К., Подлевских Т.С., Петров С.Б., Беляков В.А., Попова И.В., Токарев А.Н.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: aminkamika1996@mail.ru

Цель: дать оценку диагностической значимости отдельных признаков фетального алкогольного синдрома плода (ФАСП) для внедрения в клиническую практику четырехцифрового диагностического кода. Ретроспективно проанализирована медицинская документация 84 детей раннего возраста, находившихся в Кировском областном государственном казенном учреждении здравоохранения «Кировский дом ребенка» в период с 2008 по 2019 год. Проанализированы личные дела, выписки из истории болезни, листки профилактических осмотров. Учитывались такие признаки, как: злоупотребление матерью алкоголем в антенатальном периоде, поражение головного мозга, лицевой дисморфизм, показатели роста и веса. Учетные признаки представлены в исследовании в виде выборочных качественных данных относительными величинами (%). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков был применен критерий хи-квадрат, с поправкой на непрерывность Йейтса, в качестве критического уровня статистической значимости различия выборочных данных (p) использовано значение $p < 0,05$. При проведении исследования выявлены и описаны сложности диагностики фетального алкогольного синдрома плода. Учитывая этот факт, в статье показаны принцип работы и достоверность четырехцифрового диагностического кода ФАСП. Внедрение в практическое здравоохранение данного метода заметно улучшит диагностику фетального алкогольного синдрома плода.

Ключевые слова: фетальный алкогольный синдром, дети раннего возраста, диагностика.

DIAGNOSTIC VALUE OF FETAL ALCOHOL SYNDROME SIGNS

Abasova A.K., Podlevskikh T.S., Petrov S.B., Belyakov V.A., Popova I.V., Tokarev A.N.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: aminkamika1996@mail.ru

The aim of the study is to assess diagnostic significance of individual signs of fetal alcohol syndrome (FAS) to introduce the 4-Digit diagnostic code into clinical practice. The medical records of 84 young children who lived in Kirov Regional State-Funded Health Institution «Kirov Baby Home» in 2008–2019 have been retrospectively analyzed. Personal records, abstracts from case history, and routine check-up lists have been analyzed. The following signs have been taken into account: alcohol use behavior among pregnant mothers, brain damage, facial dysmorphism, growth and weight. These features are presented in the study as relative numbers (%). To assess the statistical significance of the difference in qualitative characteristics, Yates' continuity correction

was used, with $p < 0.05$ as a significance level of the difference. During the study, the difficulties of diagnosing fetal alcoholic syndrome have been identified and described. The article also shows diagnostic precision and accuracy of the 4-Digit diagnostic code. The introduction of this method into clinical practice will significantly improve diagnosis of fetal alcohol syndrome.

Keywords: fetal alcohol syndrome, infants, diagnosis.

Введение

Фетальный алкогольный синдром плода (ФАСП) – это сочетание невральных и экстраневральных аномалий, проявляющихся антенатальным и постнатальным поражением нервной системы, нарушением роста и веса, лицевым дисморфизмом вследствие употребления матерью алкоголя во время беременности [1, 2]. По данным научных публикаций, это наиболее предотвращаемая причина умственной отсталости в мире, которая встречается с частотой 17 на 1000 новорожденных детей. Коэффициент интеллекта у данного контингента снижен на 35% по сравнению со здоровыми детьми [3, 4]. В России точных эпидемиологических данных о частоте фетального алкогольного синдрома нет, имеются лишь немногочисленные сообщения о распространенности на локальном уровне. В Кировской области подобные исследования не проводились. Нами установлено, что на базе КОГКУЗ «Кировский дом ребенка» данный диагноз был подтвержден у 6,1% детей в период с 2009 по 2019 год, причем наиболее распространенным возрастным контингентом оказались дети 2–3 лет. При этом в 28,8% случаев у воспитанников дома ребенка имеются признаки ФАСП [5]. В настоящее время в России для постановки диагноза ребенок должен пройти консультацию генетика, что не всегда удается в условиях дома ребенка и требует экономических затрат [6]. В настоящее время существует четырехцифровой диагностический код для диагностики ФАСП, но активно не применяется. Отсутствие точных общедоступных специфических медицинских критериев и скрининговых методов диагностики делает проблему, затронутую в данной статье, актуальной.

Цель: дать оценку диагностической значимости отдельных признаков фетального алкогольного синдрома плода с целью внедрения в клиническую практику четырехцифрового диагностического кода.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе КОГКУЗ «Кировский дом ребенка» в период с 2008 по 2019 год. Изучен анамнез и проведена комплексная оценка 84 детей раннего возраста, которые были разбиты на 2 группы: контрольную и опытную. Опытная

группа (n=44) – дети раннего возраста (от 1 года до 3 лет) с установленным диагнозом ФАСП, контрольная группа (n=40) – здоровые дети раннего возраста (от 1 года до 3 лет). Учитывались такие признаки, как: злоупотребление матерью алкоголем в антенатальном периоде, поражение головного мозга, лицевой дисморфизм, показатели роста и веса. Учетные признаки представлены в исследовании в виде выборочных качественных данных относительными величинами (%). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков был применен критерий хи-квадрат, с поправкой на непрерывность Йейтса, в качестве критического уровня статистической значимости различия выборочных данных (p) использовано значение $p < 0.05$. Статистическая обработка фактического материала осуществлялась при помощи программы Microsoft Excel 2007.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что наиболее встречающимися диагностическими критериями фетального алкогольного синдрома являются: дефицит роста и/или веса, встречается у 97% детей из опытной группы, причем у 83% обследованных детей выявлена задержка роста, у 71% дефицит массы тела, развитие ребёнка идет по микросоматическому типу дисгармонично. Характерные особенности строения лица (короткая глазная щель, сглаженный губной желобок, тонкая верхняя губа), данные изменения выявлены у 98% детей из опытной группы. У 71% детей из опытной группы в роддоме было диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы: Поражение/дисфункция головного мозга (структурные и/или функциональные неврологические признаки или нарушения когнитивных функций, указывающие на поражение). При оценке психомоторного развития, по мере роста детей с ФАСП, в 4% случаев была выявлена II группа психомоторного развития; в 37% случаев – III группа психомоторного развития; в 26% случаев – IV группа психомоторного развития; в 33% случаев – V группа психомоторного развития. Также практически у всех пациентов была зафиксирована 2–4-я степень отставания нервно-психического развития.

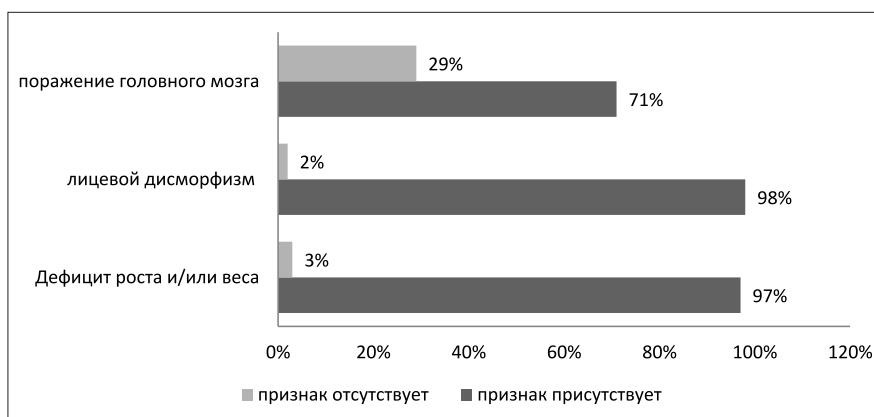


Рис. 1. Частота встречаемости морфологических критериев

Употребление алкоголя матерью в антенатальном периоде: у 99% из опытной группы имеются документально зафиксированные данные о злоупотреблении матерью алкоголем.

По частоте признаков контрольной и опытной групп были выявлены статистически значимые различия, представленные в таблице № 1 и в таблице № 2.

Таблица 1

Употребление матерью алкоголя в антенатальном периоде

| Признак | n | Опытная группа | n | Контрольная группа | χ^2 |
|---|----|----------------|---|--------------------|----------|
| Алкоголь в антенатальном периоде – высокий риск | 29 | 65,9% | 0 | 0% | 19,34* |
| Алкоголь в антенатальном периоде – умеренный риск | 15 | 34,09% | 2 | 5% | 6,08* |

*различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В таблице № 2 представлены морфологические критерии ФАС.

Таблица 2

Морфологические критерии ФАС

| Признак | Опытная группа | | Контрольная группа | | χ^2 |
|--|----------------|--------|--------------------|-------|----------|
| | N | % | N | % | |
| Дефицит роста и/или веса – выраженный | 19 | 43,2% | 7 | 17,5% | 5,32* |
| Дефицит роста и/или веса – умеренный | 20 | 45,5% | 11 | 27,5% | 2,18* |
| Характерные особенности строения лица – выраженные | 28 | 63,7% | 1 | 2,5% | 16,33* |
| Характерные особенности строения лица – умеренные | 15 | 34,09% | 3 | 7,5% | 4,62* |
| Поражения головного мозга – определенно | 15 | 34,09% | 1 | 2,5% | 7,88* |
| Поражение головного мозга – вероятно | 23 | 52,3% | 4 | 10% | 7,87* |

*различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Расчет чувствительности и специфичности теста показал следующие результаты: по признаку дефицит роста и/или веса чувствительность данного критерия 88,6% (ложноотрицательных результатов 11,4%), специфичность 50% (ложноположительных результатов 50%). Признак: характерные особенности строения лица, чувствительность данного критерия 97,7% (ложноотрицательных результатов 2,3%), специфичность данного критерия 90% (ложноположительных результатов 10%). Признак: поражение головного мозга, чувствительность критерия 86,3% (ложноотрицательных результатов 13,7%), специфичность критерия 87,5% (ложноположительных результатов 12,5%).

Заключение

Таким образом, дети из опытной группы, а именно: 44 ребенка, прошедшие консультацию генетика, на основе которой им был поставлен диагноз: фетальный алкогольный синдром, имеют полный спектр критериев, представленных в четырехцифровом диагностическом коде ФАСП. Как показали сравнительные данные опытной и контрольной групп, по всем четырем критериям имеются статистические

различия. Дефицит роста и/или веса (меньше или на уровне 10-го перцентиля), характерные особенности лица, а именно: сглаженный губной желобок, короткая глазная щель, узкая верхняя губа, поражения головного мозга (документально зафиксированные структурные, неврологические и функциональные изменения у ребенка) выявлены у большинства детей из опытной группы. На сегодняшний день умственная отсталость, диагностированная у данного контингента детей, является обратимой в тех случаях, когда проведена своевременная реабилитация и профилактика, а именно: в первые 2 года жизни ребенка, что говорит о необходимости ранней диагностики данного заболевания.

Между детьми с установленным диагнозом «Фетальный алкогольный синдром плода» и группой контроля существуют статистически значимые различия по частоте исследуемых диагностических признаков, это говорит об эффективности данных критериев для первичной диагностики ФАСП. Внедрение и использование четырехцифрового диагностического кода ФАСП в клиническую практику педиатров даст возможность ранней диагностики, своевременной реабилитации детей, что в дальнейшем улучшит

их адаптивную способность в современном мире и повысит качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Syndrome and Related Conditions – Seattle, 2016. P. 111-117.
2. Марьянн А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Крупская Т.С. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т. 29 №7. С. 5-9. [Maryanyan A.Yu., Protoporova N.V., Kolesnikova L.I., Krupskaya T.S. *Siberian medical journal*. 2015;29(7):5-9. (In Russ.)]
3. Абасова А.К., Морощенко Е.А. Материалы XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров). 2017. С. 5-6. [Abasova A.K., Moroshchenko E.A. Materials of the 18th All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation “Youth and Medical Science in the 21st Century” (Kirov). 2017. P. 5-6 (In Russ.)]

4. Абасова А.К., Долматов Ю.Я. Материалы XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров). 2019. С. 6-7. [Abasova A.K., Dolmatov Yu. J. Materials of the 19th All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation “Youth and Medical Science in the 21st Century” (Kirov). 2019. P. 6-7. (In Russ.)]

5. Абасова А.К., Материалы XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров). 2019. С. 81-82. [Abasova A.K., Materials of the 20th All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation “Youth and Medical Science in the 21st Century” (Kirov). 2019. P. 81-82. (In Russ.)]

6. Аверьянова Н.И., Рудавина Т.И., Кичигина Л.А. Мочекаменная болезнь у ребенка с фетальным алкогольным синдромом // Вятский медицинский вестник. 2016. №4(52). С. 64-66 [Aver'yanova N.I., Rudavina T.I., Kichigina L.A. Urolithiasis in a child with fetal alcohol syndrome. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2016;4(52):64-66 (In Russ.)]

УДК 616.37-002.4-06-089-089.81

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10082

РОЛЬ И МЕСТО МИНИ-ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ЛАПАРОТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА

Бахтин В.А., Русинов В.М., Янченко В.А., Патласов А.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: vbah2005@rambler.ru

В работе проведен анализ результатов лечения 56 больных с инфицированным панкреонекрозом. Все больные оперированы. Выделены 2 группы: группа 1 (n=18) – пациенты с инфицированным панкреонекрозом, оперированные «открыто» в срок до 4 недель от начала заболевания; группа 2 (n=38) – пациенты, оперированные «открыто» позже 4 недель «по требованию». Этапное лечение, включающее предварительное мини-инвазивное дренирование с последующей санационной лапаротомией, предпринято у 4 (22,2%) из 1-й группы, у 17 (44,7%) из 2-й группы. Обе группы сравнили между собой по числу послеоперационных осложнений, срокам пребывания в отделении реанимации, послеоперационному койко-дню и летальности. Частота послеоперационных осложнений в обеих группах была почти одинаковой ($p>0,05$), за исключением более частого развития наружных толстокишечных свищей в 1-й группе – 6 (33,3%), против 2 (5,3%) во 2-й группе ($p<0,05$). Общий койко-день в 1-й группе составил 39,5 [34,5–49,5] суток, во 2-й группе – 53,0 [35,0–63,0] суток, послеоперационный койко-день в 1-й группе – 37,5 [24,5–46,0] суток, во 2-й группе – 29,0 [24,0–47,0] суток ($p>0,05$). Послеоперационная летальность – 10 (55,6%) в группе 1, 8 (21,1%) в группе 2 ($p<0,05$). Общая летальность составила 32,1% (18 пациентов). Ранние (до 4 недель) «открытые» операции приводят к «утяжелению» состояния больного и сопровождаются более высокой летальностью. Предварительное мини-инвазивное дренирование, несмотря на увеличение сроков госпитализации, позволяет устранить компрессионный синдром, снижает эндотоксикоз, ускоряет демаркацию зоны некроза и позволяет подготовить больного к санационной лапаротомии. Этапное лечение с проведением санационной лапаротомии позже 4-й недели от начала заболевания обеспечивает более эффективную лечебную тактику, ликвидирует явления сепсиса, реже приводит к развитию аррозивных кровотечений и достоверно снижает частоту возникновения кишечных свищей и послеоперационную летальность.

Ключевые слова: острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, оперативное лечение.

ROLE AND PLACE OF MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS AND LAPOROTOMIES IN TREATMENT OF INFECTED PANCREATIC NECROSIS

Bakhtin V.A., Rusinov V.M., Yanchenko V.A., Patlasov A.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: vbah2005@rambler.ru

Treatment of 56 patients with infected pancreatic necrosis is analyzed. All the patients were operated. Two groups of the patients are analyzed. Group 1 (n=18) includes patients with infected pancreatic necrosis. They were operated on "openly" within four weeks after the beginning of the disease. Group 2 (n=38) includes patients who were operated after four weeks. Treatment included primary minimally invasive drainage that was followed by sanative laparotomy in 4 patients (22.2 percent) in group 1 and in 17 patients (44.7%) in group 2. Frequency of postoperative complications was almost the same in both groups ($p>0.05$), excluding more frequent development of external large intestinal fistulas in group 1 (6 cases (33.3%) as compared to 2 patients (5.13%) in group 2 ($p<0.05$)). Total bed days in group 1 were 39.5. In group 2 they were 53.0 [35.0–63.0] days. In group 1 postoperative bed days were 37.5 [24.5–46.0] days. In group 2 they were 29.0 [24.0–47.0] days ($p>0.05$). Postoperative fatal rate was 10 (55.6%) deaths in group 1, 8 deaths (21.1%) in group 2 ($p<0.05$). Total fatality rate was 32.1% (18 patients). Early "open" operations result in worsening of the patient's condition and higher fatality rate. Primary minimally invasive drainage allows to get rid of compressive syndrome, reduce compressive syndrome, reduce endotoxemia, quicken demarcation of necrosis area and prepare patients for sanative laparotomy. Stage by stage treatment and sanative laparotomy later than within 4 weeks from the beginning of the disease appear to be more effective, help get rid of sepsis and avoid erosive bleeding, decrease frequency of gastric fistulas and postoperative death.

Keywords: acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, surgical treatment.

Введение

Острый панкреатит в настоящее время остается одним из самых распространенных заболеваний в неотложной хирургии с высокой послеоперационной летальностью.

Несмотря на значительные успехи в понимании патофизиологии, совершенствовании диагностики, интенсивной терапии и развитии малоинвазивных видов хирургических вмешательств, требуются новые технологии и подходы к лечению этой патологии.

Ранняя лапаротомия и удаление некротизированных тканей были золотым стандартом лечения на протяжении многих десятилетий. Однако такой подход к хирургическому вмешательству в первые 14 дней от начала заболевания при панкреонекрозе приводил к неблагоприятному прогнозу и более высокой смертности (75%) по сравнению со случаями, когда операция откладывалась или не проводилась (8%) [1–3].

За последнее время лечение панкреонекроза претерпело изменения в отношении сроков оперативного вмешательства и разработки альтернатив традиционной открытой некрэктомии.

Согласно современным рекомендациям, инфицированный панкреонекроз является одним из основных показаний к операции, которую следует, по возможности, провести позже 4–5-й недели от начала заболевания [4–5].

Минимально инвазивные методы (пункция и/или чрескожное дренирование под контролем УЗИ/КТ, лапароскопическая некрэктомия и некрэктомия из внебрюшинного мини-доступа) как самостоятельный вид оперативного пособия не могут в полной мере считаться адекватными для санации очагов деструкции при обширных некрозах. В то же время их применение в комбинации с традиционной некрэктомией позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с инфицированным панкреонекрозом за счет программированных мини-инвазивных вмешательств в комбинации с лапаротомией.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 56 больных с инфицированным панкреонекрозом, находившихся в клинике госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кировский ГМУ» Минздрава России на базе хирургического отделения № 1 Кировской обл. клинич. больницы за последние 5 лет. Женщин было – 23 (41,1%), мужчин – 33 (58,9%) в возрасте от 22 до 83 (48,0±1,9) лет, из них подавляющее большинство – 41 (73,2%) – лица трудоспособного возраста.

Основными причинами острого панкреатита были: у 21 (37,5%) – злоупотребление алкоголем, у 8 (14,3%) – погрешности в диете, у 9 (16,1%) – желчнокаменная болезнь, в том числе у 2 из них эндоскопическая папиллосфинктеротомия, у 2 (3,5%) – травма живота. У 16 (28,6%) больных причину заболевания установить не удалось.

Подавляющее число больных – 48 (85,7%) – были переведены в клинику из районных ЛПУ в связи с неэффективностью лечения. При этом у 14 пациентов в сроки от 1 до 13 суток в ЦРБ выполнены различные оперативные вмешательства: у 4 больных – лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости по поводу ферментативного перитонита, у 4 – лапаротомия, у 3 – некрэксеквэктомия поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, у 1 – пункционное дренирование парапанкреатического жидкостного скопления под контролем УЗИ, у 1 – холецистостомия в связи с нарастающей желтухой.

В нашу клинику пациенты поступили в сроки от 18 часов до 98 суток с момента появления типичной абдоминальной боли с проявлениями острого тяжелого панкреатита.

Органная и полиорганная недостаточность (ПОН), а соответственно и сепсис, при госпитализа-

ции диагностированы у 17 больных (30,4%). Медиана по шкале SOFA составила 3 [2–5] баллов. Остальные 39 пациентов (69,6%) набрали по шкале SOFA от 0 до 1 балла.

Всем больным проводилась интенсивная консервативная терапия. В обязательном порядке проводилась инфузионная и антибактериальная терапия, также пациенты получали ингибиторы протонного насоса, спазмолитики, синтетические аналоги соматостатина, симптоматическое лечение. Нутритивная поддержка, гемотрансфузия, экстракорпоральная детоксикация проводились по показаниям 15 (26,8%) пациентам.

При комплексной оценке клинических, лабораторных, инструментальных и лучевых методов диагностики был выявлен инфицированный панкреонекроз. При этом приоритет отдавали компьютерной томографии (появление пузырьков газа в зоне деструкции) и результатам посева содержимого жидкостных скоплений.

Кроме того, на основании КТ с болюсным контрастированием и/или МРТ оценивали степень деструкции поджелудочной железы с определением индекса Balthazar (CTSI) [6], «модели» панкреонекроза [7], наличие жидкости и пузырьков газа, взаимоотношение некроза с окружающими органами и сосудами. Медиана CTSI при поступлении – 6 [5–8] баллов.

Показанием для операции являлся инфицированный панкреонекроз.

В зависимости от сроков «открытого» оперативного вмешательства выделены 2 группы больных: группа 1 (n=18) – пациенты с инфицированным панкреонекрозом, оперированные «открыто» в срок до 4 недель от начала заболевания, группа 2 (n=38) – пациенты, оперированные «открыто» позже 4 недель «по требованию» (в соответствии с рекомендациями РОХ и IAP/APA).

Сравнительная характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по группам в зависимости от сроков выполнения лапаротомии

| Показатель | Группа 1 (до 4 нед.) N=18 (100%) | Группа 2 (позже 4 нед.) N=38 (100%) | P |
|---|-------------------------------------|--|-------|
| Возраст, лет | 49,9±15,9 | 47,5±14,4 | 0,577 |
| Мужчины, абс. число (%) | 10 (55,6%) | 24 (63,2%) | 0,802 |
| Женщины, абс. число (%) | 8 (44,4%) | 14 (36,8%) | 0,802 |
| При поступлении (госпитализации): | | | |
| SIRS, абс. число (%) | 17 (94,4%) | 32 (84,2%) | 0,409 |
| Сепсис и ПОН, абс. число (%) | 7 (38,9%) | 13 (34,2%) | 0,966 |
| SOFA, баллы | 3 [2–8] | 3 [2–4] | 0,699 |
| CTSI, баллы | 6,5 [6–8] | 6 [5–8] | 0,962 |
| «Модель» панкреонекроза: | | | |
| Центральный тип | 2 (11,1%) | 10 (26,3%) | 0,300 |
| Левосторонний тип | 5 (27,8%) | 19 (50%) | 0,201 |
| Правосторонний тип | 7 (38,9%) | 6 (15,8%) | 0,089 |
| Тотальное поражение забрюшинной клетчатки | 4 (22,2%) | 3 (7,9%) | 0,195 |

Как видно из таблицы 1, все больные сопоставимы по полу, возрасту, объему некротического поражения по данным КТ, степени эндотоксикоза. В группе 1 преобладали лево- и правосторонние типы панкреонекроза, в группе 2 – левосторонний тип поражения забрюшинной клетчатки, однако статистически значимых различий между группами не выявлено.

Обе группы сравнили между собой по числу послеоперационных осложнений, срокам пребывания в отделении реанимации, послеоперационному койко-дню и летальности.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения «STATISTICA 10.0.1011.0» StatSoft, Inc. Описательная статистика количественных данных в случае нормального распределения приведена в виде среднего выборочного (M) с доверительным интервалом 95% и выборочного стандартного отклонения (σ): «M±σ». При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей: «Me [Q1-Q3]». Для анализа данных применялись непараметрические методы статистической обработки: U-критерий Манна – Уитни, χ-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность (поправка Йейтса), точный критерий Фишера – Ирвина. Различия между

выборками считались статистически значимыми при значении двустороннего критерия p<0,05.

Результаты исследования

В первой группе у 14 (77,8%) из 18 пациентов с инфицированным панкреонекрозом лечение начинали с санационной лапаротомии на 2–3-й неделе от начала заболевания, лишь у 4 (22,2%) в этой группе предшествовали мини-инвазивные дренирующие вмешательства перед основной операцией.

Во второй группе с лапаротомиями после 4 недель этапное лечение предприняли у 17 (44,7%) больных, что позволило подготовить их к открытой дренирующей операции (рис. 1), снять явления эндотоксикоза и удлинить сроки консервативной терапии с целью создания «благоприятных» условий для некрэксеквстрактомии (рис. 2, рис. 3). У остальных 21 (55,3%) пациента лапаротомия в этой группе выполнена без предшествующих мини-инвазивных дренирующих вмешательств.

На момент операции в группе 1 у 14 пациентов (77,7%) сохранялись явления SIRS и у 8 (44,4%) – персистирующая (>48 часов) ПОН, что говорит о тяжелом некупированном эндотоксикозе, в то время как в группе 2 наблюдалось улучшение показателей в 2 раза по сравнению с исходными (p<0,05) (табл. 2).

Сравнительная характеристика оценки тяжести панкреонекроза в группах при госпитализации (А) и на момент лапаротомии (Б)

| Показатель | Группа 1 (до 4 нед.) N=18 (100%) | Группа 2 (позже 4 нед.) N=38 (100%) | P |
|---|-------------------------------------|--|---------|
| А) При поступлении (госпитализации): | | | |
| SIRS, абс. число (%) | 17 (94,4%) | 32 (84,2%) | 0,409 |
| Сепсис и ПОН, абс. число (%) | 7 (38,9%) | 13 (34,2%) | 0,966 |
| SOFA, баллы | 3 [2–8] | 3 [2–4] | 0,699 |
| CTSI, баллы | 6,5 [6–8] | 6 [5–8] | 0,962 |
| Б) Перед «открытой» дренирующей операцией: | | | |
| SIRS, абс. число (%) | 14 (77,8%) | 16 (42,1%) | 0,027* |
| Персистирующая ПОН и сепсис, абс. число (%) | 8 (44,4%) | 6 (15,7%) | 0,044* |
| SOFA, баллы | 4 [2–5] | 3,5 [3–4] | 0,852 |
| CTSI, баллы | 6 [6–8] | 6 [6–8] | 0,842 |
| | | | *p<0,05 |

Всем больным в обеих группах выполняли лапаротомию с синхронной стороны поражения лямботомией, некрсеквестрэктомию с «открытым» или «полуоткрытым» способом дренирования полостей деструкции.

В послеоперационном периоде пациенты находились в реанимационном отделении. Проводилась интенсивная консервативная терапия, с 5–6-х суток после операции – ежедневные санации зон панкреонекроза со сменой перчаточно-марлевых дренажей Пенроуза.



Рис. 1. Вид пациента на 10-е сутки после предварительного мини-инвазивного забрюшинного дренирования левой поясничной области



Рис. 3. Вид пациента после основного этапа открытой лапаротомии (поперечной) и некрсеквестрэктомию на 5-й неделе с момента заболевания

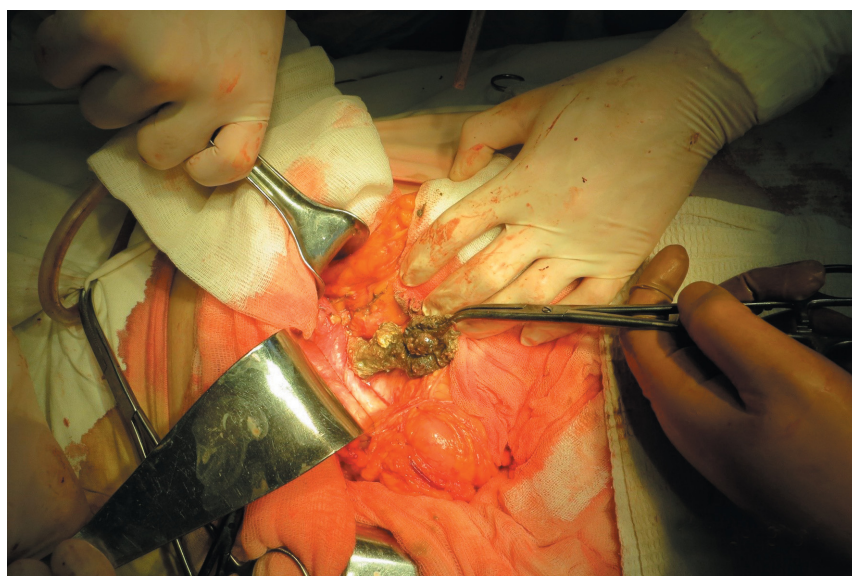


Рис. 2. Операционное фото основного этапа операции: поперечная лапаротомия, некрсеквестрэктомию в «благоприятном» периоде на 5-й неделе с момента заболевания, извлечение гнойно-некротического секвестра

В обеих группах критериев синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) в послеоперационном периоде не отмечено у 12 (21,4%) пациентов. Транзиторный (<48 часов) SIRS наблюдался у 10 (17,9%) больных, персистирующий (>48 часов) SIRS – у 15 (26,9%). Транзиторная ПОН отмечена только у 2 пациентов (3,6%) после операции, персистирующая ПОН и сепсис – у 21 (37,5%), что и приводило к неблагоприятному исходу (табл. 3).

Сравнительная характеристика SIRS и ПОН в группах у больных после лапаротомии в послеоперационном периоде

| Показатель | Группа 1 (до 4 нед.) N=18 (100%) | Группа 2 (позже 4 нед.) N=38 (100%) | P |
|---|-------------------------------------|--|-------|
| Транзиторная SIRS, абс. число (%) | 1 (5,6%) | 9 (23,7%) | 0,143 |
| Персистирующая SIRS, абс. число (%) | 7 (38,9%) | 8 (21,1%) | 0,202 |
| Транзиторная ПОН, абс. число (%) | 1 (5,6%) | 1 (2,6%) | 0,544 |
| Персистирующая ПОН и сепсис, абс. число (%) | 10 (55,6%) | 11 (28,9%) | 0,104 |
| SOFA, баллы | 7,0 [4,0–15,0] | 5,5 [3,5–10,0] | 0,288 |

Послеоперационные осложнения представлены в таблице 4.

Сравнительная характеристика частоты послеоперационных осложнений в группах

| Осложнение | Группа 1 (до 4 нед.) N=18 (100%) | Группа 2 (позже 4 нед.) N=38 (100%) | P |
|--|-------------------------------------|--|---------|
| Раневые гнойные осложнения (нагноение раны, флегмона брюшной стенки, эвентрация) | 3 (16,7%) | 5 (13,2%) | 0,703 |
| Абсцессы брюшной полости и гнойный перитонит | 5 (27,8%) | 4 (10,5%) | 0,129 |
| Аррозивное кровотечение | 2 (11,1%) | 4 (10,5%) | 1,000 |
| Наружный панкреатический свищ | 3 (16,7%) | 8 (21,1%) | 1,000 |
| Наружный толстокишечный свищ | 6 (33,3%) | 2 (5,3%) | 0,010* |
| Ишемический некроз толстой кишки | 1 (5,6%) | 0 | 0,321 |
| Инфекционно-токсический шок | 1 (5,6%) | 0 | 0,321 |
| ДВС-синдром | 1 (5,6%) | 0 | 0,321 |
| Пневмония | 2 (11,1%) | 5 (13,2%) | 1,000 |
| Острая язва желудка (в т.ч. с кровотечением) | 3 (16,7%) | 3 (7,9%) | 0,374 |
| Вторичный сахарный диабет | 3 (16,7%) | 10 (26,3%) | 0,514 |
| Острый инфаркт миокарда | 0 | 1 (2,6%) | 1,000 |
| | | | *p<0,05 |

Частота осложнений в обеих группах была почти одинаковой, за исключением статистически значимого более частого развития наружных толстокишечных свищей в группе 1 (p<0,05).

В целом пациенты первой группы находились на стационарном лечении менее длительное время, чем пациенты второй группы (p>0,05). Это связано с

тем, что почти у половины пациентов второй группы был длительный предоперационный период (более 4 недель от начала заболевания). Однако послеоперационный период у этих пациентов протекал более благоприятно и сопровождался значительно меньшей летальностью и составил 21,1% (p<0,05) (табл. 5).

Сравнительная характеристика результатов лечения инфицированного панкреонекроза в группах

| Показатель | Группа 1 (до 4 нед.) N=18 (100%) | Группа 2 (позже 4 нед.) N=38 (100%) | P |
|---|-------------------------------------|--|---------|
| Общий койко-день (при благоприятном исходе), сут. | 39,5 [34,5–49,5] | 53,0 [35,0–63,0] | 0,221 |
| Реанимационный койко-день (при благоприятном исходе), сут. | 4,0 [2,0–8,0] | 4,0 [1,0–11,0] | 0,899 |
| Послеоперационный койко-день (при благоприятном исходе), сут. | 37,5 [24,5–46,0] | 29,0 [24,0–47,0] | 0,731 |
| Летальность, абс. число (%) | 10 (55,6%) | 8 (21,1%) | 0,023* |
| | | | *p<0,05 |

В послеоперационном периоде всего в обеих группах умерло 18 пациентов, что составило 32,1%. Причинами летальных исходов были сепсис и прогрессирующая ПОН у 15 больных, геморрагический шок в результате рецидивирующих аррозивных кровотечений – у 2, панкреатогенный токсический шок и ранняя ПОН – у 1.

Обсуждение

Существует широкий разброс концептуальных и технологических подходов для выполнения некрсеквестрэктомии и дренирования полостей деструкции. На сегодняшний день минимально инвазивные методики находятся на разных стадиях эволюционного развития. Начинать ли лечение с малотравматичных способов дренирования или с открытой

лапаротомии, часто определяется предпочтениями лечебного учреждения, наличием оборудования, опытом, специализацией и интересами врачей. Сами по себе мини-инвазивные вмешательства (чрескожное пункционное дренирование под УЗИ- и КТ-контролем, дренирование из мини-доступа) обладают малоэффективной дренажной функцией и уступают «открытым» вмешательствам.

В то же время лапаротомия, выполненная в первые несколько недель при тяжелом инфицированном панкреонекрозе, обычно сопровождается неблагоприятными результатами и может быть предпринята только у прогрессивно ухудшающихся пациентов [8]. В этих случаях при выраженном эндотоксикозе и ПОН именно с мини-инвазивных вмешательств и необходимо начинать хирургическое лечение панкреонекроза. Основными задачами малоинвазивного дренирования являются устранение компрессионного синдрома, снижение эндотоксикоза, ускорение демаркации зоны некроза и подготовка «тяжелого» больного к санационной лапаротомии.

В настоящем исследовании установлено, что без предварительного дренирования ранние (до 4 недель) «открытые» операции приводят к «утяжелению» пациентов и сопровождаются у 55,6% летальными исходами. Попытки некрсеквестрэктомии приводят к частичному удалению некроза ценой выраженного кровотечения и излишнего удаления нормальной паренхимы поджелудочной железы [2, 9].

В наших исследованиях лапаротомия с предварительным мини-инвазивным дренированием, выполненная спустя 4 недели от начала заболевания, обеспечивала эффективную лечебную тактику, ликвидировала явления сепсиса, реже приводила к аррозивным кровотечениям и достоверно снижала частоту возникновения кишечных свищей. Послеоперационная летальность составила 21,1%.

Рекомендации Международной ассоциации панкреатологов от 2012 г. предписывали эндоскопический или чрескожный пункционный дренаж в качестве первого этапа в лечении тяжелого инфицированного панкреонекроза с последующим вторым этапом – хирургической некрсеквестрэктомией и дренированием [4]. Однако эффективной модели дренажа и техники дренирования не было указано [4]. Многие лечебные учреждения не имеют современного эндоскопического оборудования для транслюминальной некрсеквестрэктомии, а также мини-инвазивного инструментария для «малых» разрезов и дренирований. В ранних исследованиях нами была опубликована работа, в которой было показано преимущество поперечной лапаротомии перед стандартной [10].

Мы рассматриваем поперечную лапаротомию, выполненную после предварительного мини-инвазивного вмешательства в сроки после 4 недель, оптимальной, из которой может быть выполнена адекватная некрсеквестрэктомия и забрюшинное дренирование при правом и/или левом типе панкреонекроза. Недостатки стандартной лапаротомии из-за травматичности, большей частоты кишечных свищей и гнойных осложнений со стороны раны минимизируются при выборе поперечного доступа, а в ряде случаев ее можно отнести к «малым» разрезам.

Таким образом, лапаротомия не может быть исключена из арсенала применяемых доступов некрсеквестрэктомии в сроки после 4 недель с момента заболевания.

Выводы

Мини-инвазивное дренирование, несмотря на увеличение сроков госпитализации больного, позволяет контролировать сепсис и подготовить пациента к плановой «открытой» операции.

Для снижения летальности и частоты послеоперационных осложнений следует проводить «открытые» санационные вмешательства позже 4-й недели болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Zerem E., Imamović G., Sušić A., Haračić B. Step-up approach to infected necrotising pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre. *Dig. Liver. Dis.* 2011;43:478-483.
- Mier J., León E.L., Castillo A., Robledo F., Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1997;173:71-75.
- Besselink M.G., Verwer T.J., Schoenmaeckers E.J., Buskens E., Ridwan B.U., Visser M.R., Nieuwenhuijs V.B., Gooszen H.G. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch. Surg.* 2007;142:1194-1201.
- Besselink M., van Santvoort H., Freeman M., Gardner T., Mayerle J., Vege S.S. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13:1-15
- Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту. Экспертная группа РОХ по проблемам острого панкреатита: Дибиров М.Д. (председатель), Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Прудков М.И., Филимонов М.И., Чжао А.В. 2015. [National clinical recommendations for treatment of acute pancreatitis. Expert group of problems of acute pancreatitis: Dibirov M.D. (chairman), Bagnenko S.F., Galperin E.I., Dyuzheva T.G., Prudkov M.I., Filimonov M.I., Chzhao A.B. 2015. (In Russ.)]
- CT Severity Index (Modified from: Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990; 174:331-6.
- Шабунин А.В., Лукин А.Ю., Шиков Д.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза // *Анналы хирургической гепатологии.* 2013;18(3):70-78. [Shabunin A.V., Lukin A.Yu., Shikov D.V., Optimal treatment of acute pancreatitis depending on models of pancreonecrosis. *Annals of surgical hepatology.* 2013; 18 (3); 70-78. (In Russ.)]
- Freeman, M.L., Werner, J., Van Santvoort, H.C., Baron, T.H., Besselink, M.G., Windsor, J.A. et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas.* 2012; 41: 1176-1194.
- Van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., Hofker H.S., Boermeester M.A., Dejong C.H., van Goor H., Schaapherder A.F., van Eijck C.H., Bollen T.L. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:1491-1502.
- Русинов В.М., Патласов А.В., Бахтин В.А. Поперечная лапаротомия в лечении инфицированного панкреонекроза // *Анналы хирургической гепатологии.* 2016; 21(3):75-82. [Rusinov V.M., Patlasov A.V., Bakhtin V.A. Transverse laparotomy in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Annals of surgical hepatology.* 2016; 21 (3): 75-82. (In Russ.)]

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДНЫХ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ЭТАНОЛА ПРИ НЕСМЕРТЕЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ В ТКАНЯХ ТРУПА

Долгова О.Б., Грехов И.А.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: obdolgova@gmail.com

В 42,9–55,9% случаев острых отравлений психоактивными веществами опиоидного ряда в биологических тканях трупа определяется наличие этанола. В настоящее время отсутствует унифицированный алгоритм установления отравления в качестве причины смерти при наличии в тканях трупа несмертельных концентраций наркотических веществ и алкоголя. Изучение механизмов сочетанного действия этанола и опиоидных наркотиков позволяет определить критерии судебно-медицинской оценки отравлений при несмертельных концентрациях веществ в биологических тканях.

Выполнен ретроспективный анализ 300 актов судебно-медицинского исследования трупов с результатами судебно-химического и судебно-гистологического исследования по случаям смерти от отравления функциональными ядами. Для установления взаимосвязи между несмертельной концентрацией опиоидных наркотических веществ, несмертельной концентрацией алкоголя, наличием патологии внутренних органов и вероятностью наступления смерти от острого сочетанного отравления психотропными веществами использованы методы статистического корреляционного и регрессионного анализа. Установлено, что при сочетании алкоголя и опиатов смертельная минимальная концентрация в биологических тканях значительно ниже концентраций, определенных данными научной литературы: концентрация морфина в желчи – в 7,04 раза, в печени – в 9,6 раза; концентрация алкоголя в крови – в 3 раза. Достоверно установлено отсутствие зависимости между концентрацией психоактивных веществ в биологических тканях, наличием соматической патологии и вероятностью наступления летального исхода. Представлены выводы о том, что этанол и опиоидные наркотики в сочетании обладают разносистемным агонизмом за счет стимуляции рецепторов ГАМК-ергической и опиатной систем, что позволяет рассматривать в качестве смертельных их низкие концентрации.

Наступление смерти от острого отравления алкоголем и опиоидными наркотическими веществами при их низких концентрациях в биологических тканях возможно при наличии признаков быстрой смерти и превышении «пороговых» концентраций наркотиков и алкоголя вне зависимости от наличия/отсутствия несмертельных патологических изменений внутренних органов.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, опиоидные наркотические вещества, этанол, смертельные сочетанные отравления.

FORENSIC MEDICAL EVALUATION OF COMBINED ACTION OF OPIOID DRUGS AND ETHYL ALCOHOL AT NON-LETHAL CONCENTRATION IN CORPSE TISSUES

Dolgova O.B., Grekhov I.A.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: obdolgova@gmail.com

Ethyl alcohol is determined in biological samples in 42,9–55,9% of the cases of acute opioid drug poisoning. There is no unified algorithm for diagnosing death from poisoning at non-lethal concentration of drugs and alcohol in the tissues of the corpse. The study of the mechanisms of combined action of ethanol and opiates allows to determine the criteria of forensic medical assessment of poisoning at non-lethal concentration of the substances in biological samples.

A retrospective analysis of 300 reports of forensic medical examination with the results of forensic-chemical and forensic-histological studies of death from poisoning by functional poisons has been performed. Methods of statistical correlation and regression analysis were used to establish the relationship between the non-lethal concentration of opioid drugs, non-lethal alcohol concentration, presence of internal organs pathology and probability of death from acute concomitant poisoning with psychotropic substances.

Much lower lethal concentration of alcohol and opiates when combined has been established in biological samples in comparison with the values established in the literature: the concentration of morphine in bile – 7.04 times, in liver – 9.6 times; the concentration of alcohol in blood – 3 times. The absence of dependence between the concentration of psychoactive substances in biological samples, presence of somatic pathology and death probability has been established.

Ethanol and opioid drugs in combination have ethnosystem agonism due to stimulation of receptors of the GABAergic and opiate systems. This fact allows for their low concentration to be considered lethal. Diagnosis of death from acute alcohol and opioid poisoning at low concentration in biological samples requires signs of acute death, exceeding the «threshold» concentration of drugs and alcohol, regardless of the presence/absence of non-fatal pathological changes in internal organs.

Keywords: forensic medical examination, opioid drugs, ethyl alcohol, lethal concomitant poisoning.

Введение

Острые отравления функциональными ядами нередко наступают от воздействия нескольких психоактивных веществ. Наиболее распространенным сочетанием психотропных ядов в случаях отравлений является воздействие опиоидного наркотика и алкоголя – в 42,9–55,9% случаев острых отравлений психоактивными веществами опиоидного ряда в биологических тканях наркопотребителя определяется наличие этанола [1, 2].

В судебно-медицинской экспертной практике при наличии смертельной концентрации одного из ядов в качестве причины смерти устанавливается острое отравление обнаруженным химическим веществом в высокой концентрации либо сочетанное отравление. Однако зачастую в биологических тканях трупа обнаруживаются несмертельные концентрации отравляющих веществ при отсутствии признаков травмы и заболеваний, которые могли бы привести к неблагоприятному исходу, и возникает проблема установления причины смерти, формулировки судебно-медицинского диагноза при отсутствии в настоящее время унифицированного алгоритма решения указанной экспертной проблемы. В отечественной и зарубежной литературе представленные результаты исследований [1, 3] оставили нерешенным вопрос о вероятности наступления смерти от воздействия опиоидных наркотиков или алкоголя в несмертельных концентрациях. Недостаточно изучены для решения вопроса о причине смерти патофизиологические и биохимические механизмы сочетанного действия этанола и психоактивных веществ на организм человека.

Цель исследования – изучить патофизиологию и биохимические основы сочетанного действия этанола и опиоидных наркотиков на организм человека; определить критерии судебно-медицинской диагностики сочетанных отравлений алкоголем и опиоидными наркотиками при несмертельных концентрациях в биологических тканях.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ судебно-медицинских документов: 300 актов судебно-медицинского исследования трупов в ГБУЗ Свердловской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (ГБУЗ СО «БСМЭ») по случаям отравлений психотропными веществами, 300 актов судебно-химического и 300 актов судебно-гистологического исследования по представленным случаям. Использован метод сплошной выборки документов из архива ГБУЗ СО «БСМЭ».

Из общего количества случаев выделены 30 по нижеследующим критериям: 1) наличия в биологических тканях трупа (крови, моче, желчи, печени) несмертельной концентрации опиоидных наркотиков (морфина, кодеина, метадона); 2) наличие в крови трупа несмертельной концентрации алкоголя; 3) определение врачом – судебно-медицинским экспертом в качестве причины смерти сочетанного отравления опиоидными наркотиками и алкоголем; 4) отсутствие иных повреждений, заболеваний и состояний, от которых могла бы наступить смерть.

В ходе анализа данных учитывался пол, возраст погибшего, обстоятельства обнаружения трупа, наличие/отсутствие анамнеза потребления алкоголя и

наркотических веществ, морфологическая картина смертельного случая (макро- и микроскопические данные), результаты судебно-химического исследования биологических тканей трупа. Общее количество исследуемых признаков в каждом случае – 36, общее количество статистических единиц – 1080.

Для установления взаимосвязи между несмертельной концентрацией опиоидных наркотиков, несмертельной концентрацией алкоголя, наличием патологии внутренних органов и вероятностью наступления смерти от острого сочетанного отравления психотропными веществами выполнен корреляционный и регрессионный, в том числе мультифакторный, анализ статистических показателей.

Статистическая обработка данных проводилась в программах Microsoft Excel 2010, MedCalc версии 18.9.1.

Результаты исследования

По результатам исследования определено, что среди всей выборочной совокупности сочетанное отравление алкоголем и наркотическими веществами установлено в 199 случаях (66,3%), острое отравление одним наркотическим веществом – в 101 случае (33,7%).

Общее количество смертельных отравлений опиоидными наркотиками установлено в 62 случаях (20,7%); сочетанное отравление опиоидными веществами и алкоголем – в 37 случаях (59,7%), при этом в 30 экспертных документах (48,4% от общего количества случаев смертельных отравлений опиатами) в качестве причины смерти представлено «острое сочетанное отравление алкоголем и опиоидным наркотическим веществом»; при этом концентрации вышеуказанных веществ в биологических тканях трупов не превышали смертельные; установлено, что имелись объективные критерии «острого сочетанного отравления...», судебно-медицинский диагноз обоснован, судебно-медицинское исследование трупов проведено в полном объеме в соответствии с Приказом Минздрава России от 12.05.2010 № 346н [4].

Во всех исследуемых случаях были обнаружены признаки смерти с коротким агональным периодом (венозное полнокровие внутренних органов, разлитые интенсивно окрашенные трупные пятна, наличие кровоизлияний под висцеральной плеврой и под эпикардом, отсутствие признаков выраженной дистрофии и нарушение микроциркуляции органов, дистелектаз в легких, межточечный отек стромы миокарда, отек легких и отек головного мозга); на основании морфологического и судебно-химического исследований исключены другие возможные причины насильственной и ненасильственной смерти.

Минимальные концентрации психотропных веществ, при которых объективно установлено в качестве причины смерти «сочетанное отравление опиатами и алкоголем», представлены в различных сочетаниях:

1. Концентрация алкоголя в крови – 1‰ (при концентрации морфина в печени – 0,078 мг%; концентрации морфина в желчи – 0,071 мг%);

2. Концентрация морфина в печени – 0,0104 мг% (при концентрации морфина в желчи – 0,023 мг%; концентрации алкоголя в крови – 1,7‰);

3. Концентрация морфина в желчи – 0,01 мг%

(при концентрации алкоголя в крови – 1,13‰; морфин в печени не обнаружен).

При остром смертельном сочетании алкоголя и опиатов их минимальная концентрация в биологических тканях была значительно меньше смертельных концентраций, определенных данными научной и методической литературы при отравлении одним наркоти-ческим веществом опиоидного ряда [5] и алкоголя [6].

Концентрация морфина в желчи – в 7,04 раза меньше определенной смертельной концентрации (0,5 мг%), в печени – в 9,6 раза меньше определенной смертельной концентрации (0,1 мг%); концентрация алкоголя в крови – в 3 раза меньше определенной смертельной концентрации (3 мг%) (рис. 1).

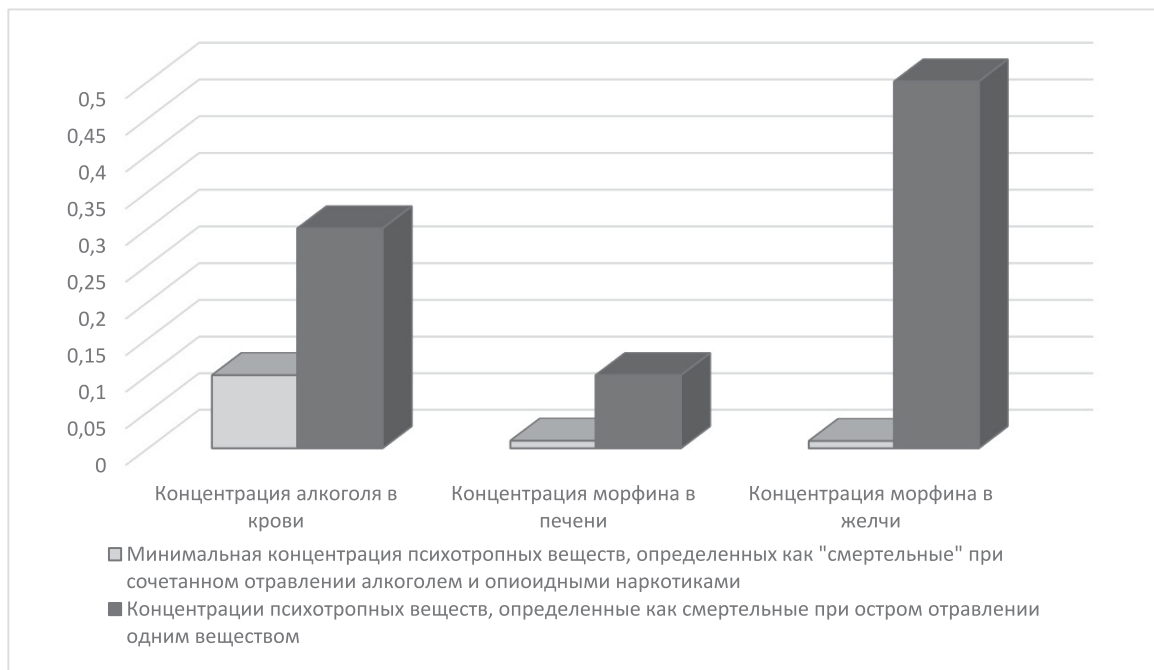


Рис. 1. Сравнение концентраций этанола и морфина, определенных как «смертельные», при сочетанном отравлении и изолированном отравлении одним психотропным веществом

Мультифакторный регрессионный анализ продемонстрировал отсутствие статистически значимой зависимости между концентрацией опиоидного нар-

котического вещества в биологических тканях, концентрацией алкоголя в крови и вероятностью наступления летального исхода (рис. 2).

| Dependent Y | Концентрация_алкоголя_в_крови | | | | | |
|---|-------------------------------|------------|--------|--------|----------------------|--------------------------|
| Least squares multiple regression | | | | | | |
| Coefficient of determination R ² | | | | | | 0,09077 |
| R ² -adjusted | | | | | | -0,2123 |
| Multiple correlation coefficient | | | | | | 0,3013 |
| Residual standard deviation | | | | | | 0,4855 |
| Regression Equation | | | | | | |
| Independent variables | Coefficient | Std. Error | t | P | r _{partial} | r _{semipartial} |
| (Constant) | 1,4718 | | | | | |
| Концентрация_морфина_в_желчи | -0,5988 | 1,8286 | -0,327 | 0,7544 | -0,1325 | 0,1275 |
| Концентрация_морфина_в_печени | -4,7661 | 7,4387 | -0,641 | 0,5454 | -0,2531 | 0,2494 |

Рис. 2. Результат мультифакторного регрессионного анализа зависимости наступления летального исхода от концентрации алкоголя в крови и концентрации морфина в биологических тканях

По результатам регрессионного и корреляционного анализа не было обнаружено статистически значимой зависимости между концентрацией морфина в

желчи, концентрацией морфина в печени, концентрацией алкоголя в крови и вероятностью наступления летального исхода (рис. 3).

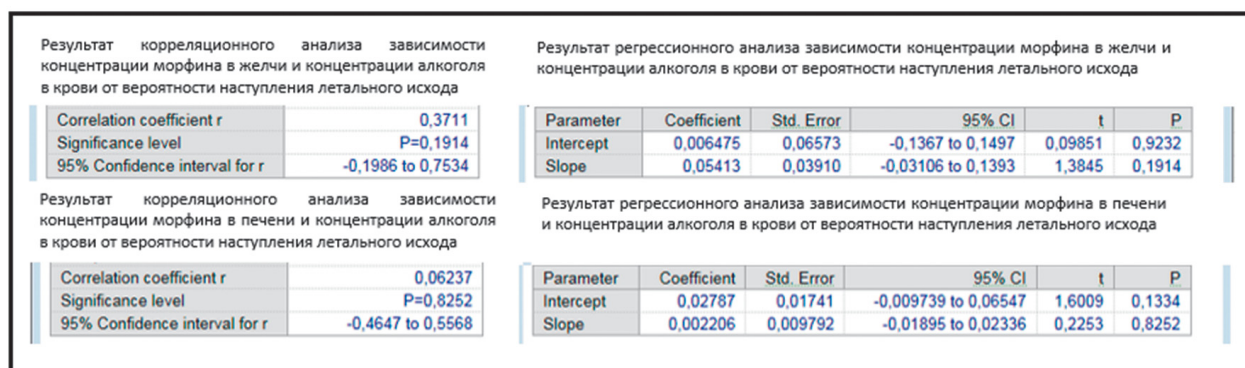


Рис. 3. Результат регрессионного и корреляционного анализа зависимости между концентрацией морфина в желчи, концентрацией морфина в печени, концентрацией алкоголя в крови и вероятностью наступления летального исхода

Для оценки зависимости состояния внутренних органов от течения острого отравления алкоголем в сочетании с опиоидными наркотиками и достоверности исследования выполнен мультифакторный регрессионный анализ. Проанализированы морфологические изменения печени, сердца, почек, головного мозга.

Среди исследуемой выборки были обнаружены варианты патологии печени: острый и хронический межлочечные гепатиты, белково-жировая дистрофия, хронический гепатит с фиброзом, микронодулярный и смешанный циррозы. При этом во всех исследуемых случаях были обнаружены достоверные признаки смерти с коротким агональным периодом, белково-жировая дистрофия печени и межлочечный гепатит исключены в качестве процессов, характеризующих танатогенез.

Мультифакторный регрессионный анализ продемонстрировал отсутствие статистически значимой

зависимости между концентрацией опиоидного наркотического вещества в биологических тканях, концентрацией алкоголя в крови, патологией печени и вероятностью наступления летального исхода.

Морфология сердца была представлена наличием дистрофии и/или гипертрофии кардиомиоцитов, мелкоочаговым липоматозом стромы миокарда, периваскулярным кардиосклерозом при отсутствии признаков атеросклероза сердечных артерий.

Результаты мультифакторного регрессионного анализа позволили сделать вывод об отсутствии статистически значимой зависимости между концентрацией опиоидного наркотического вещества в биологических тканях, концентрацией алкоголя в крови, наличием/отсутствием и вариантом патологии сердца при ее наличии и вероятностью наступления летального исхода (рис. 4).



Рис. 4. Результат мультифакторного регрессионного анализа зависимости наступления летального исхода от концентрации алкоголя в крови, концентрации морфина в биологических тканях и патологии сердца

В почках в качестве вариантов патологии определены паренхиматозная белковая дистрофия и хронический интерстициальный нефрит.

Мультифакторный регрессионный анализ продемонстрировал отсутствие статистически значимой зависимости между концентрацией опиоидного нар-

котического вещества в биологических тканях, концентрацией алкоголя в крови, наличием/отсутствием и вариантом (при наличии) патологии почек с вероятностью наступления летального исхода.

Макроскопическая и микроскопическая картина головного мозга в исследуемых случаях не выяви-

ла патологических процессов, которые могли иметь значение для течения острого сочетанного отравления алкоголем и опиатами. При этом в биологических тканях наркоманов отмечалось наличие психотропных веществ в различных концентрациях, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния патологии головного мозга на вероятность развития летального исхода.

Обсуждение

Регуляция функциональной активности кортикальных и подкорковых нейронов осуществляется посредством влияния нейротрансмиттеров. В настоящее время установлено наличие разносистемного агонизма и антагонизма нейромедиаторного действия на синапсы центральной и периферической нервных систем и, соответственно, активность нейронов [7].

Работа большинства нейронов центральной нервной системы регулируется нейромедиаторами адренергической, глутаматной, холинергической, ГАМК-ергической, серотонинергической, опиатной, каннабиоидной систем [8]. При этом ГАМК-ергическая, опиоидная и холинергическая системы, обладая разносистемным агонизмом, угнетают скорость синаптической передачи. Увеличивают скорость передачи нервного импульса нейромедиаторы дофаминергической, глутаматной, каннабиоидной систем. Адренергические и серотонинергические нейромедиаторы обладают свойствами разносистемного агонизма/антагонизма с другими веществами, оказывающими влияние на функционирование нейронов.

Действие этилового спирта на функциональную активность центральной нервной системы зависит от его концентрации в биологических тканях человека [9]. При содержании в крови от 0,1‰ до 1‰ алкоголя происходит увеличение внутриклеточной концентрации в нейронах глутаминовой и аспарагиновой кислот, увеличивается концентрация бета-эндорфинов и энкефалинов, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для катехоламинов. Комплекс вышеуказанных изменений приводит к увеличению скорости синаптической передачи в коре и подкорковых структурах головного мозга, увеличению функциональной активности центральной нервной системы и развитию первой стадии отравления алкоголем – эйфорической.

Этанол при концентрации более 1‰ способствует высвобождению гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в синаптической щели и опосредованно воздействует на ГАМК-ергические рецепторы. Принимая во внимание наличие разносистемного агонизма между веществами, можно предположить, что алкоголь при концентрации более 1‰ обладает агонизмом с психоактивными веществами, стимулирующими работу ГАМК-ергической, холинергической и опиатной систем, возможно – адренергической и серотонинергической систем [10]. Соответственно, при концентрации этилового спирта менее 1‰ свойства разносистемного агонизма/антагонизма меняются на противоположные.

К психоактивным веществам, обладающим потенциальным агонизмом с алкоголем при концентрации более 1‰, за счет активации ГАМК-ергических, холинергических и опиатных рецепторов, относятся:

1. Группа опиоидных наркотических веществ: морфин, папаверин, сендаверин, кодеин, метадон и т.д.;
2. Истинные алкалоиды группы лобелина и седалина;
3. Группа фосфорорганических соединений (ФОС);
4. Лекарственные вещества группы барбитуратов (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, бромазепам и т.д.) и бензодиазепинов (диазепам, лоразепам, медазепам и т.д.).

По результатам исследования судебно-медицинских экспертных документов определено, что сочетание алкоголя и опиоидных наркотиков значительно снижает смертельную концентрацию указанных психоактивных веществ. Однако многофакторный регрессионный анализ позволил сделать вывод об отсутствии взаимосвязи между увеличением концентрации одного психоактивного вещества в биологических тканях (алкоголя/опиоидного наркотика), снижением концентрации второго психоактивного вещества в биологических тканях (алкоголя/опиоидного наркотика) и вероятностью наступления летального исхода в исследуемой выборочной совокупности. Кроме того, доказано отсутствие взаимосвязи между концентрацией психоактивных веществ в биологических тканях, наличием специфических (патогномоничных) патологических изменений внутренних органов (печени, почек, сердца) и вероятностью наступления летального исхода в исследуемой выборочной совокупности.

Отсутствие вышеуказанных зависимостей, которые описаны в научной литературе [1], можно объяснить особенностями наркопотребления в современном обществе. Незаконное употребление наркотических и психоактивных веществ сопровождается высоким риском развития острого отравления вследствие отсутствия контроля доз и состава потребляемых смесей/растворов [11].

При одномоментном введении дозы психоактивного вещества, превышающей смертельную концентрацию, при сочетанном отравлении на фоне алкогольного опьянения, перед наступлением смерти в биологических тканях создается концентрация психоактивных веществ, которая коррелирует с введенной дозой. Вышесказанное объясняет отсутствие взаимосвязи между концентрацией психоактивных веществ в биологических тканях (алкоголя/опиоидного наркотика), наличием соматической патологии и вероятностью наступления летального исхода.

Заключение

Количество случаев смерти от острого сочетанного отравления алкоголем и опиоидными наркотическими веществами в исследуемой выборке составило 48,4% от общего количества смертельных отравлений опиатами.

Этанол и опиоидные наркотические вещества при их сочетании обладают разносистемным агонизмом за счет стимуляции рецепторов ГАМК-ергической и опиатной систем, что приводит к снижению смертельной концентрации данных психотропных веществ.

Минимальные смертельные концентрации психоактивных веществ, обнаруженные в биологических тканях наркоманов, представлены концентрацией алкоголя в крови – 1‰ (при концентрации

морфина в печени – 0,078 мг%; концентрации морфина в желчи – 0,071 мг%); концентрацией морфина в печени – 0,0104 мг% (при концентрации морфина в желчи – 0,023 мг%; концентрации алкоголя в крови – 1,7‰); концентрацией морфина в желчи – 0,01 мг% (при концентрации алкоголя в крови – 1,13‰).

При сочетании алкоголя и опиатов их минимальная концентрация в биологических тканях была значительно меньше концентраций, определенных по данным научной литературы при отравлении одним наркотическим веществом опиоидного ряда и алкоголем: концентрация морфина в желчи в 7,04 раза меньше определенной смертельной концентрации (0,5 мг%), в печени – в 9,6 раза меньше определенной смертельной концентрации (0,1 мг%); концентрация алкоголя в крови в 3 раза меньше определенной смертельной концентрации (3 мг‰).

Взаимосвязь между концентрацией психоактивных веществ в биологических тканях (алкоголя/ опиоидного наркотика), наличием соматической патологии и вероятностью наступления летального исхода в исследуемой выборке отсутствовала, что позволяет предположить наличие «пороговых» концентраций алкоголя и опиоидных наркотиков при их сочетанном воздействии на организм, превышение которых значительно увеличивает риск развития летального исхода.

Определение в качестве основной и непосредственной причины смерти от острого отравления алкоголем и опиоидными наркотическими веществами при несмертельной концентрации психотропных веществ в биологических тканях возможно при наличии признаков смерти с быстрым агональным периодом и превышении вышеуказанных «пороговых» концентраций независимо от наличия/отсутствия несмертельных патологических изменений внутренних органов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шигеев С.В., Жук Ю.М. Алкоголь – фактор риска смертельного отравления опиатами. ПЭМ. 2005. №19-3. [Shigeev S.V., Zhuk Yu.M. Alkogol' – faktor riska smertel'nogo otravleniya opiatami. PEM. 2005. №19-3. (In Russ.)]
2. Ливанов А.С., Васильев В.Ю., Солдатова В.Ю. и др. Комбинированное отравление опиоидами и этанолом – сочетание несочетаемого? // Московская медицина. 2016. №1 (12). С.143-144. [Livanov A.S., Vasiliev V.Yu., Soldatova V.Yu. et al. Combined opioid and ethanol poisoning – a combination of incongruous? *Moskovskaya meditsina*. 2016. №1 (12): 143-144. (In Russ.)]
3. Witkiewitz K., Vowles K.E. Alcohol and Opioid Use, Co-Use, and Chronic Pain in the Context of the Opioid Epidemic: A Critical Review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2018 Mar.; 42(3): 478–488.
4. Приказ Минздрава России от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных

учреждениях Российской Федерации». [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 12.05.2010 No. 346n «Ob utverzhdenii Poryadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz v gosudarstvennykh sudebno-ekspertnykh uchrezhdeniyakh Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)]

5. Крылова А.Н. Рекомендации НИИ судебной медицины МЗ СССР // Судебно-медицинская экспертиза. 1987. №1. С. 41 с. [Krylova A.N. Rekomendatsii NIi sudebnoi meditsiny MZ SSSR. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1987;1:41. (In Russ.)]

6. Методическое письмо «Об обнаружении и определении этилового спирта в трупном материале и судебно-медицинской оценке результатов судебно-химического анализа». М., 1961 г. [Metodicheskoe pis'mo «Ob obnaruzhenii i opredelenii etilovogo spirta v trupnom materiale i sudebno-meditsinskoj otsenke rezul'tatov sudebno-khimicheskogo analiza». Moscow, 1961.

7. Афанасьев В.В. Разносистемный антагонизм в лечении острых отравлений // Сборник докладов научно-практической конференции по клинической токсикологии Уральского федерального округа «Острые отравления. Токсикологические, наркологические и судебно-медицинские аспекты». Екатеринбург. 2018. [Afanas'ev V.V. Raznosistemnyi antagonizm v lechenii ostryykh otravlenii. Sbornik dokladov nauchno-prakticheskoi konferentsii po klinicheskoi toksikologii Ural'skogo federal'nogo okruga «Ostrye otravleniya. Toksikologicheskie, narkologicheskie i sudebno-meditsinskie aspekty». Ekaterinburg. 2018. (In Russ.)]

8. Колотилова О.И., Кореньков И.И., Хусаинов Д.Р. Дофаминергическая система мозга // Вестник БГУ. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dofaminergicheskaya-sistema-mozga> (Дата обращения: 30.05.2019). [Kolotilova O.I., Korenyuk I.I., Khusainov D.R. Dopaminergic system of the brain. *Vestnik BGU*. 2014;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dofaminergicheskaya-sistema-mozga> (accessed: 30.05.2019)]

9. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Острые отравления алкоголем. Эпидемиология, диагностика, Лечение и анализ нерешенных проблем // Вестник экстренной медицины. 2017. №1. [Akalaev R.N., Stopnitsky A.A., Khozhiev Kh.Sh. Acute alcohol poisoning. Epidemiology, diagnosis, Treatment and analysis of unresolved problems. *Vestnik ekstrennoi meditsiny*. 2017;1. (In Russ.)]

10. Jeevan Dhanarisi H.K., Gawarammana I.B., Mohamed F., et al authors. Relationship between alcohol co-ingestion and outcome in profenofos self-poisoning – A prospective case series. *PLoS One*. 2018.

11. Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М., Торбан М.Н. и др. Феноменология передозировок у потребителей инъекционных опиатных наркотиков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. №1. С. 98-106. [Ilyuk R.D., Krupitsky E.M., Torban M.N. et al. Phenomenology of overdoses in injecting opiate drug users. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. №1. P. 98-106. (In Russ.)]

ВОЗМОЖНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА, ПУЛЬСАЦИОННОГО ИНДЕКСА МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Замалеева Р.С., Черепанова Н.А., Юпатов Е.Ю., Зефирова Т.П.

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11), e-mail: zamaleewa@rambler.ru

Проведено изучение возможности выделения групп риска по задержке развития плода (ЗРП) во втором триместре беременности с использованием показателей биохимического скрининга первого триместра, пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий. Прослежены исходы беременности у 156 женщин высокого риска перинатальных осложнений и у 25 здоровых беременных. У 78 беременных основной группы развилась ЗРП плодов, 78 женщин группы риска с неразвившимся ЗРП вошли в группу сравнения. Среди беременных с ЗРП значимо чаще отмечено сочетание повышения ПИ маточных артерий более 2,5 и тенденции к снижению PAPP-A от 0,4 до 0,7 в первом триместре. Сочетание повышения ПИ маточных артерий и снижения PAPP-A в первом триместре беременности в 68% случаев ассоциировано с ЗРП. Отмечено, что среди пациенток обеих групп в 18% случаев диагностирован риск развития венозных тромбозов в соответствии со шкалой оценки тромбоэмболических осложнений, в связи с чем им был назначен надропарин кальция в профилактической дозе. Среди беременных, получавших надропарин кальция, не отмечено достоверного снижения развития ЗРП, в то же время такие осложнения, как преэклампсия, гестационная гипертензия, внутриутробная гипоксия, асфиксия плода, встречались реже.

Ключевые слова: задержка развития плода, пульсационный индекс, PAPP-A, антикоагулянты.

THE POSSIBILITY OF FORMING A RISK GROUP FOR FETAL GROWTH RETARDATION USING BIOCHEMICAL FIRST TRIMESTER SCREENING, THE PULSATILITY INDEX OF UTERINE ARTERIES

Zamaleeva R.S., Cherepanova N.A., Yupatov E.Yu., Zefirova T.P.

Kazan State medical academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia (420012, Kazan, Mushtari St., 11), e-mail: zamaleewa@rambler.ru

A study was made of the possibility of identifying risk groups for fetal growth retardation (FGR) in the second trimester of pregnancy using indicators of biochemical screening of the first trimester, pulsatility index (PI) of the uterine arteries. Pregnancy outcomes were observed in 156 women at high risk of perinatal complications and in 25 healthy pregnant women. 78 pregnant women from the main group developed fetal FGR, 78 women with undeveloped FGR were included in the comparison group. Among pregnant women with FGR, a combination of an increase in PI of the uterine arteries of more than 2.5 and a tendency toward a decrease in PAPP-A from 0.4 to 0.7 in the first trimester were significantly more often observed. The combination of an increase in PI of uterine arteries and a decrease in PAPP-A in the first trimester of pregnancy in 68% of cases is associated with FGR. It was noted that among patients of both groups in 18% of cases the risk of developing venous thrombosis was diagnosed in accordance with the rating scale, and therefore, they were prescribed calcium nadroparin in a prophylactic dose. Among pregnant women who received calcium nadroparin, there was no significant decrease in the development of FGR, while complications such as preeclampsia, gestational hypertension, intrauterine hypoxia, fetal asphyxia were less common.

Keywords: fetal growth retardation, pulsatility index, PAPP-A, anticoagulants.

Введение

Задержка развития плода (ЗРП) продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Известно, что перинатальная заболеваемость и смертность при ЗРП в 3–10 раз выше, чем у детей с нормальными массо-ростовыми параметрами при рождении [2]. В России частота данного осложнения беременности составляет от 5% до 18% [3]. Репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с ЗРП причиняют значительный социальный и экономический ущерб [4]. Дети, родившиеся с ЗРП, в 2,4 раза чаще

имеют малые мозговые дисфункции, двигательные нарушения, церебральные параличи, 32% подростков при ЗРП тяжелой степени не заканчивают курс средней школы [5].

Отсутствие реальной возможности воздействовать на процессы, приводящие к задержке развития плода, недостаточно эффективные меры по профилактике и коррекции данной патологии определяют необходимость исследований, направленных на прогнозирование ЗРП [6].

В настоящей работе была предпринята попытка оценить роль совместного использования показате-

лей биохимического скрининга первого триместра, ПИ маточных артерий для формирования группы риска по ЗРП во втором триместре беременности, проследить исходы беременности и родов у обследуемых женщин.

Материал и методы

Была обследована 181 беременная группы риска по развитию ЗРП. В анамнезе у женщин были: самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, три и более медицинских аборт, преждевременные роды, преэклампсия, антенатальная гибель плода, ЗРП II–III степеней, бесплодие, хроническая артериальная гипертензия, пиелонефрит, воспалительные заболевания органов малого таза, угроза прерывания беременности, ОРВИ в I триместре беременности, ранний токсикоз средней и тяжелой степеней. При формировании групп риска по ЗРП во время настоящей беременности учитывались показатели биохимического скрининга первого триместра и ПИ маточных артерий.

78 пациенток с развившимся ЗРП при данной беременности составили основную группу, 78 женщин группы риска с неразвившимся ЗРП вошли в группу сравнения, которая была представлена женщинами, выбранными по принципу копий-пар с основной группой. Для объективного сравнения была проведена оценка идентичности представленных групп. 38 беременных основной группы с ЗРП I степени объединены в I подгруппу, 24 пациентки с ЗРП II степени – во II подгруппу, 16 женщин с ЗРП III степени – в III подгруппу. Контрольную группу составили 25 здоровых беременных женщин.

Достоверной разницы по паритету и возрасту у пациенток в обследуемых группах не было ($p > 0,1$).

Были проанализированы данные биохимического скрининга, ПИ маточных артерий в I триместре беременности у обследуемых пациенток.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6. Показатель риска развития осложнений беременности оценивался с помощью вычисления чувствительности и специфичности. Сравнение показателей осложнений беременности, массы новорожденных, оценки по шкале Апгар выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Отличия считались достоверными при вероятности более 95% ($p < 0,05$). При сравнении средних величин значений в группах вычислялось стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

В I триместре у беременных с ЗРП (основная группа) при подтвержденном позднее нормальном генотипе плода содержание PAPP-A было снижено (МоМ в пределах 0,31–0,49) у 12 (15%) пациенток, повышено (МоМ в пределах от 2 до 3,2) у 4 (5%). У 32 (41%) беременных значения PAPP-A были в пределах нормы (0,5–2 МоМ). Обращает на себя внимание, что у 30 (39%) беременных с ЗРП отмечена тенденция к снижению данного показателя (МоМ в пределах 0,5–0,7). Среднее значение PAPP-A у пациенток основной группы, не выходя за рамки принятой нормы, составило $0,81 \pm 0,14$ МоМ в I триместре беременности, что было достоверно ниже ($p = 0,03$), чем у пациенток с физиологически протекавшей беременностью. Среднее значение PAPP-A в I подгруппе основной группы

составило 0,88 МоМ, во II подгруппе – 0,83 МоМ, в III подгруппе – 0,8 МоМ. Разницы по подгруппам выявлено не было ($p > 0,05$). Чувствительность изолированного показателя PAPP-A для ЗРП составила 21,2%, специфичность – 28%.

В группе сравнения при подтвержденном позднее нормальном генотипе плода содержание PAPP-A было снижено (в пределах 0,32–0,49 МоМ) у 12 (15%) пациенток, повышено (в пределах 2–3,3 МоМ) у 4 (5%). У 62 (80%) женщин значения PAPP-A были нормальными (0,5–2 МоМ). Среднее значение составило $0,98 \pm 0,19$ МоМ, было ниже, чем в контроле ($p = 0,04$), но не имело достоверного отличия с основной группой ($p = 0,12$).

Содержание ХГЧ было снижено у 14 (18%) пациенток с ЗРП (МоМ в пределах 0,29–0,49). Повышение ХГЧ от 2 до 3,6 МоМ наблюдалось у 12 (15%) пациенток с ЗРП. У 52 (67%) женщин с ЗРП отмечены нормальные значения ХГЧ (в пределах 0,5–2 МоМ). Средние значения ХГЧ у беременных с ЗРП составили $0,96 \pm 0,25$ и были сопоставимы ($p = 0,08$) с контрольной группой ($1,34 \pm 0,19$ МоМ). Достоверной разницы в содержании ХГЧ в подгруппах не было ($p > 0,05$). Чувствительность изолированного показателя ХГЧ в прогнозировании ЗРП составила 19%, специфичность – 17%, без достоверной разницы по подгруппам.

У 6 (8%) женщин с ЗРП повышение ХГЧ совпало с понижением PAPP-A (менее 0,5 МоМ). У одной пациентки повышенный уровень ХГЧ совпал с повышением PAPP-A до 2,9 МоМ. У 19 (25%) женщин с ЗРП констатирована тенденция к снижению ХГЧ в пределах 0,5–0,7 МоМ на фоне нормальных значений PAPP-A.

У 18 (23%) женщин группы сравнения отмечалось снижение ХГЧ менее 0,5 МоМ, повышение ХГЧ в пределах 2–4 МоМ наблюдалось у 12 (16%) пациенток. У 48 (61%) содержание ХГЧ находилось в пределах нормы. Средние значения составили 0,99 МоМ и были сопоставимы с основной ($p = 0,11$) и контрольной группами ($p = 0,07$).

Анализ взаимосвязи содержания данных показателей в первом триместре с массой тела плода при рождении выявил значимую положительную связь между PAPP-A (МоМ) и массой плода ($p = 0,45$) и отсутствие влияния ХГЧ на массу плода.

Анализ значений пульсационного индекса маточных артерий в первом триместре выявил в целом более высокие значения ПИ у беременных с ЗРП в сравнении с контрольной группой и группой сравнения. Однако достоверные отличия отмечены только с ЗРП третьей степени (в третьей подгруппе) ($p = 0,031$). Чувствительность изолированного данного показателя в прогнозировании ЗРП среди наших пациенток составила 57%, специфичность – 44%.

Выявленные особенности исключают целесообразность изолированного определения лишь одного из маркеров первого скрининга и обосновывают необходимость использования сочетания данных теста с более специфическими показателями для разработки четких прогностических критериев развития акушерских осложнений, в частности ЗРП.

При анализе эффективности различных комбинаций данных скрининга в прогнозировании ЗРП установлено, что чувствительность для комбинации патологических значений PAPP-A и ХГЧ составила только 31%, специфичность – 33%. Для комбинации

ПИ и патологических значений ХГЧ чувствительность – 53%, специфичность – 44%.

Максимальной информативностью для прогнозирования ЗРП обладают совместное повышение ПИ маточных артерий выше 2,5 и тенденция к снижению PAPP-A пределах 0,4–0,7 МоМ. Наши данные совпадают с данными литературы, в частности, с исследованиями, проведенными Савельевой Г.М. с соавт. (2013) и другими [6–10]. В нашем исследовании совместная чувствительность двух данных показателей: снижение PAPP-A и повышение ПИ маточных артерий составила 68%, специфичность – 61%.

Диагноз задержки развития плода у пациенток основной группы был выставлен на сроке 21–25 недель – у 7 (9%) беременных, на сроке 26–30 недель – у 12 (15%), на сроке 31–34 недели – у 59 (76%) пациенток.

При проведении доплерометрии оказалось, что нарушение кровотока (I-A, I-B, II степени) диагностировано у 48 (62%) беременных основной группы, что достоверно чаще, чем в группе сравнения и группе контроля ($p \geq 0,05$). Из них нарушение маточно-плацентарного кровотока I-A выявлено у 9 (56%), I-B у 2 (13%), II степени у 5 (32%) беременных III подгруппы, что достоверно чаще, чем в группе контроля и в I подгруппе ($p \geq 0,05$), но не имело достоверного отличия со II подгруппой ($p = 0,2$).

Все беременные с ЗРП принимали витамины для беременных, витамин D в дозе 2000 МЕ на протяжении всей беременности (в связи с низким содержанием витамина D у 92% женщин). 28 (18%) пациенток, имеющих риск перинатальных осложнений, также были отнесены к группе высокого риска венозной тромбоэмболии в соответствии со шкалой риска тромбоэмболических осложнений. Все они получали НМГ надропарина кальция (фраксипарин) в профилактических дозах всю беременность и не менее 6 недель после родоразрешения. Кроме того, 48 (62%) беременных основной группы с нарушениями кровотока во II–III триместрах получали фраксипарин в дозе 0,3 в течение 14 дней под контролем коагулограммы при выявлении манифестации нарушений МПК. Случаев неблагоприятных исходов беременности не было зафиксировано ни у одной исследуемой пациентки.

Все обследуемые женщины (181) родили живых детей.

Роды завершились через естественные родовые пути у всех женщин контрольной группы, у 61 (78%) пациентки основной и у 60 (77%) пациенток группы сравнения. Роды через естественные родовые пути у пациенток основной группы и группы сравнения не имели достоверного отличия между собой ($p > 0,5$), но имели достоверное отличие от группы контроля ($p > 0,05$).

Преждевременные роды произошли у 1 (4%) беременной в I и во II подгруппах и у 5 (31%) беременных III подгруппы. Из них на сроке 28–30 недель у 2 (13%) и на сроке 30–36 недель – у 3 (19%), что достоверно чаще, чем в I и во II подгруппах ($p > 0,05$).

Частота операции кесарева сечения не имела достоверной разницы между основной и группой сравнения. В то же время оперативные роды достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечены у пациенток с ЗРП тяжелой степени по сравнению с первой и второй подгруппами женщин и составили 37%. Основными

показаниями для кесарева сечения в обеих группах были: преэклампсия – у 5 (6%), внутриутробная гипоксия плода у 10 (13%), хроническая декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность у 5 (6%), несостоятельный рубец на матке у 9 (12%), аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции у 4 (5%), отслойка нормально расположенной плаценты у 1 (3%) беременной. Показания для операции кесарева сечения не имели достоверной разницы между основной и группой сравнения.

Оценка по шкале Апгар была достоверно ниже у пациенток с ЗРП ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами из группы сравнения и контрольной группой и не имела достоверного отличия между подгруппами ($p > 0,1$).

Масса детей в контрольной группе варьировала от 3000 до 3750 граммов и в среднем составила $3375 \pm 96,2$ г. В основной группе масса новорожденных находилась в пределах от 2056 до 2635 г, в среднем составила $2362 \pm 178,6$ г, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Масса детей в I подгруппе находилась в диапазоне от 2500 до 2750 г (в среднем $2635,6 \pm 126$ г) и была сопоставима с контрольной группой и группой сравнения ($p = 0,78$ и $p = 0,51$), тогда как масса новорожденных из II и III подгрупп была достоверно ($p = 0,02$ и $0,006$) меньше, чем в контроле и группе сравнения, и составила в среднем $2395 \pm 149,0$ г (от 2330 до 2490 г) и 2056 ± 261 г (от 1850 до 2230 г).

В группе сравнения масса новорожденных находилась в пределах от 3050 до 3750 г, в среднем $3395 \pm 137,4$ г и не отличалась от массы в контрольной группе.

Заболеваемость новорожденных в группе с ЗРП была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения и группе контроля. Наиболее часто у детей от матерей с ЗРП диагностировались морфофункциональная незрелость, транзиторная неврологическая дисфункция, постгипоксическая энцефалопатия, ВУИ, конъюгационная желтуха, СДР.

Заключение

Таким образом, совместное использование показателей биохимического скрининга первого триместра, ПИ маточных артерий может использоваться для формирования группы риска по ЗРП во время беременности. Включение в анализ одновременно большего количества показателей, несомненно, повысит достоверность в формировании групп риска по ЗРП, однако потребует специального программного обеспечения. Отмечено, что среди беременных, получавших надропарин кальция с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, не отмечено снижения развития ЗРП, но значимо реже встречались такие осложнения, как преэклампсия, гестационная гипертензия, внутриутробная гипоксия, асфиксия плода.

Данное наблюдение диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., Байрамова М.А., Кирпикова Е.И. Биохимический скрининг для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10. №2. С. 62-67. [Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I., Bayramova M.A., Kirpikova E.I. Biochemical screening for predicting adverse pregnancy outcomes. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011;10(2):62-67. (In Russ.)]
2. Серов В.Н. Синдром задержки развития плода // Русский медицинский журнал. 2005. №1. Т.13. С.31-33. [Serov V.N. Syndrome of delayed fetal development. *Russian medical journal*. 2005;13(1):31-33. (In Russ.)]
3. Савельева Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные нерешенные вопросы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. № 4. Т.3. С. 7-12. [Savel'eva G.M. Intranatal protection of fetal health. Discussion unsolved issues. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004;3(4):7-12. (In Russ.)]
4. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук:14.00.01. М., 2001. 48 с. [Kurtzer M.A. Perinatalnaya smertnost' i puti ee snizheniya [dissertation]. Moscow; 2001. 48 p. (In Russ.)]
5. Стрижаков, А.Н., Игнатко, И.В., Давыдов, А.И., Тимохина, Е.В., Карданова, М.А., Мирющенко, М.М. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. №4. С. 5-11. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I., Timokhina E.V., Kardanova M.A., Miryushenko M.M. Prediction and early diagnosis of fetal growth retardation syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(4):5-11. (In Russ.)]
6. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом // Вестник РАМН. 2013. № 7. С. 4-8. [Savel'eva G.M., Bugerenko E.Yu., Panina O.B. Prognostic significance of disorders of utero-placental blood circulation in the first trimester of pregnancy in patients with a burdened obstetric history. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;7:4-8. (In Russ.)]
7. Poon L. C., Stratieva V., Piras S., et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2010;30(3):216-223.
8. Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007;29:135-140.
9. Poon L.C., Maiz N., Valencia C. et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;33 (1):23-33.
10. Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.* 2008;28:7-10.

УДК 616.344-002-031.84+616.348-002-053.2-03-07-08

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10085

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: МЕТАМОРФОЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ^{1,2}Хорошева Е.Ю., ¹Храмова Е.Б., ^{1,2}Беляева Е.В., ²Тропина Е.Т., ^{1,2}Лыкасов А.Г., ¹Сахаров С.П.¹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: doctor.khramova@gmail.com²ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55)

Патологический процесс при воспалительных заболеваниях кишечника имеет распространенный характер, нередко сопровождается развитием осложнений уже в детском возрасте, требует назначения интенсивной терапии и в ряде случаев – определения тактики хирургического лечения. В клинической практике могут возникать сложности в вопросах дифференциальной диагностики отдельных нозологических форм воспалительных заболеваний кишечника ввиду клинического полиморфизма и прогрессирующего нарастания степени тяжести заболевания.

В статье приводится описание фенотипических особенностей 3 пациентов с различными вариантами поражения желудочно-кишечного тракта при болезни Крона, путь к верификации диагноза, динамическая оценка терапевтической тактики.

Сложность дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, несмотря на применение дополнительных методов исследования, определяется общностью клинических проявлений. Выбор правильной тактики лечения на любой стадии течения заболевания должен рассматриваться как необходимый компонент успеха ведения пациентов.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит.

CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: A METAMORPHOSIS OF CLINICAL PRESENTATION^{1,2}Khorosheva E. Yu., ¹Khramova E. B., ^{1,2}Belyaeva E. V., ²Tropina E. T., ^{1,2}Lykasov A. G., ¹Sakharov S. P.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: doctor.khramova@gmail.com

²Regional Clinical Hospital No 1, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Kotovsky St., 55)

The pathological process in inflammatory bowel diseases is varied, often accompanied by the development of complications in childhood and requires intensive care, in some cases surgical treatment. In clinical practice, difficulties may arise in formulating differential diagnosis of individual nosological forms of inflammatory bowel disease due to clinical polymorphism and a progressive increase in the severity of the disease.

The article describes the phenotypical characteristics of 3 patients with different variants of gastrointestinal lesions in Crohn's disease. It also depicts the trajectory from verification of the diagnosis and a dynamic assessment of therapeutic tactics.

Diagnosing inflammatory bowel diseases, despite the use of additional assessment methods, is difficult due to the overlap of clinical signs and symptoms. Choosing the correct treatment plan for the appropriate stage of the disease is crucial for treatment success.

Keywords: children, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Актуальность

У детей во всем мире наблюдается рост частоты хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Так, например, заболеваемость болезнью Крона (БК) варьирует от 1,5 до 11,4 на 100 000 детского населения, однако расчетное значение распространенности БК составляет 58 на 100 000 [5, 6]. В детском возрасте патологический процесс при воспалительных заболеваниях кишечника имеет более распространенный характер, склонен к прогрессирующему нарастанию тяжести, заболевание сопряжено с более вероятным развитием осложнений и нередко требует назначения глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и антицитокиновых препаратов [2]. При болезни Крона вероятность осложнений, требующих хирургического вмешательства, также более высока у пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте [1].

Своевременная и точная диагностика, адекватная терапия способны оказать положительное влияние на естественное течение ХВЗК. Вместе с тем в ряде случаев отсутствуют однозначные диагностические критерии воспалительного заболевания кишечника, в частности, диагноз БК ставится на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины с типичными эндоскопическими и гистологическими изменениями [3]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению болезни Крона у детей (2018 г.) существуют критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания [Lennard-Jones J.E. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1989; 170:2-6]. В рутинной практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки клинических рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

Ниже приводится описание фенотипических особенностей 3 пациентов с различными вариантами поражения желудочно-кишечного тракта при болезни Крона.

Описание случаев

Пациент 1. В 2017 г., в возрасте 6 лет, впервые появились жалобы на следы крови в кале, кашицеобразный стул до 3 раз в день, боль в левой подвздошной области. По результатам лаборатор-

ного и инструментального обследования верифицирован неспецифический язвенный колит, тотальный, минимальной степени активности PUCAI 25 б. Получена положительная динамика клинических симптомов на терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) per os в дозировке 50 мг/кг/сут. (1,5 г/сут.) в течение года. В 2018 г. при эндоскопическом обследовании определены явления проктита. Учитывая локализацию воспалительного процесса, изменен режим введения 5-АСК: 0,5 г per os и 1,0 мг per rectum. В течение 6 мес. терапии состояние пациента оставалось стабильным, затем, ввиду самостоятельного прекращения ректального введения препарата 5-АСК, отмечены явления гемоколита, стул до 5 раз в сутки, неоформленный. Гастроэнтерологом произведен перерасчет дозы препарата 5-АСК для перорального приема (70 мг/кг/сут.), гемоколит купирован. За последующий год терапии сохранялся стул до 5 раз в сутки от оформленного до жидкого, 2 раза в нед. ночные дефекации, снижение веса на 5 кг. При обследовании в декабре 2019 г. получен отрицательный результат определения иммунологических маркеров ХВЗК в крови: ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*) и ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов); нарушений клеточного и гуморального звена иммунитета не установлено. Данные эндоскопического обследования: поверхность слизистой оболочки на протяжении всей кишки зернистая, сложенная складок во всех отделах, отсутствие сосудистого рисунка во всех отделах, за исключением купола слепой кишки, в прямой и сигмовидном отделах кишки по всей окружности определяются воспалительные изменения в слизистой оболочке, проявляющиеся отеком, большим количеством крипт, абсцессов, наложением нитей фибрина. Ирригография: наличие стриктуры нисходящего отдела толстой кишки, сложенная складок нисходящего и сигмовидного отделов толстой кишки по типу симптома «водосточной трубы», продольная складчатость нисходящего отдела толстой кишки (рис. 1). Учитывая отсутствие клинико-эндоскопической ремиссии на фоне терапии оптимальными дозами препарата 5-АСК, формирование в динамике сужения просвета отдела толстой кишки, основным диагнозом следует считать болезнь Крона толстой кишки, воспалительная форма, непрерывное рецидивирующее

течение, клинко-эндоскопическое обострение, минимальной степени активности, PCDAI 5 баллов. Стриктура нисходящего отдела толстой кишки. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению болезни Крона у детей для

индукции ремиссии заболевания назначены системные глюкокортикостероиды, на фоне снижения дозы преднизолона для поддержания ремиссии рекомендован препарат тиопуринов (азатиоприн). Наблюдение в динамике.

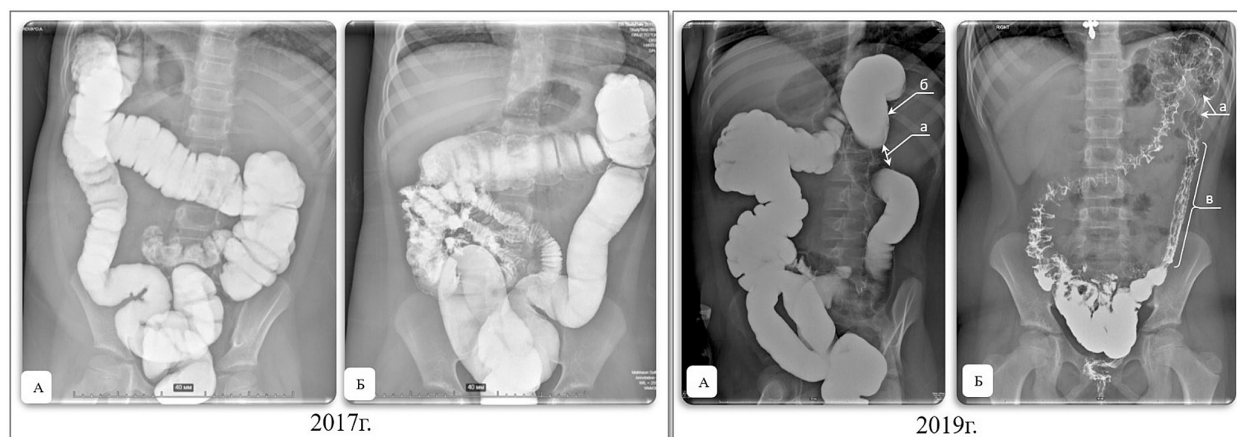


Рис. 1. Ирригография при первичной диагностике ВЗК и в контроле через два года течения заболевания.

А. Тугое наполнение толстой кишки бариевой взвесью. Б. После опорожнения кишечника.

2017 г. Первичное обследование: гаустрация сглажена в сигмовидном и нисходящем отделах толстого кишечника, в остальных отделах симметричная, контуры кишки ровные, четкие. Дефектов наполнения и сужения просвета не выявлено. Заброс контраста в подвздошную кишку.

2019 г. Контрольное обследование: а) стриктура-стеноз; б) супрастенотическое расширение; в) продольная складчатость нисходящей кишки

Пациент 2. В течение 2013 г. у 8-летнего ребенка отмечалась рецидивирующая фебрильная лихорадка в сочетании с кожной сыпью на кистях рук по типу стрептодермии, купирующаяся при назначении антибиотиков. При обследовании за пределами РФ в 2014 г. определен синдром Маршалла (синдром РФАРА). С начала 2017 г. пациент отмечает приступы боли в животе во время еды давящего характера, локализующиеся в околопупочной области, появление жидкого стула переходного характера с неперевавшими частицами пищи, без слизи и крови, до 3 раз в сутки, ночные дефекации. Обследован в ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» г. Тюмени, верифицирован диагноз: болезнь Крона, илеоколит, воспалительная форма, средней степени активности, PCDAI 27,5 балла. Железодефицитная анемия легкой степени. Хронический панкреатит, латентное течение, экзокринная недостаточность легкой степени. Хроническая белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести (sds индекса массы тела -2,5; sds роста -2). Терапевтическая тактика: препараты 5-АСК, дополнительное энтеральное питание полимерными смесями. Через 5 мес. терапии с положительным клиническим эффектом отмечался рецидив болевого абдоминального синдрома. При повторном обследовании определены эрозивный гастрит, эрозивно-язвенный илеит; диагностирован вирусный гепатит С (назначен курс противовирусной терапии даклатасфиром и софосбувиром). Тактика терапии основного заболевания изменена, рекомендована индукция ремиссии препаратами глюкокортикостероидов, на фоне снижения дозы преднизолона показано введение азатиоприна. Достигнута клиническая ремиссия болезни Крона в течение года, однако ребенок демонстрирует соматогенно обусловленную задержку физического развития при отсутствии дефицита массы тела.

В начале 2019 г. (в возрасте 14 лет) появились жалобы на рвоту и боли в животе 1 раз в день после приема азатиоприна. По данным МР-энтерографии, выявлена стриктура в подвздошной кишке (рис. 2), выполнено оперативное лечение (морфологическая картина язвенного-продуктивного гранулематозного энтерита; результат полимеразной цепной реакции на микобактерии туберкулеза в ткани удаленной стриктуры отрицательный). Определены показания к лечению биологическими препаратами (анти-тела к фактору некроза опухолей) для индукции и поддержания ремиссии у детей с воспалительной формой БК в случае сохраняющейся активности, несмотря на предшествующую терапию иммуносупрессорами, и развитием осложненной болезни.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению болезни Крона у детей перед назначением биологических препаратов обязательно проведение исследования на туберкулез. При обследовании пациента по КТ органов грудной клетки определен единичный кальцинат 4 мм в верхней доле правого легкого, расположенный субплеврально, кальцинат 2 мм в нижней доле правого легкого. Результат диагностической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (для внутрикожного введения) отрицательный. Согласно рекомендациям по мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, назначена превентивная противотуберкулезная терапия (изониазид, пиразинамид на 3 мес.). Старт биологической терапии адалимумабом – через 3 недели превентивной противотуберкулезной терапии. Наблюдение в динамике.

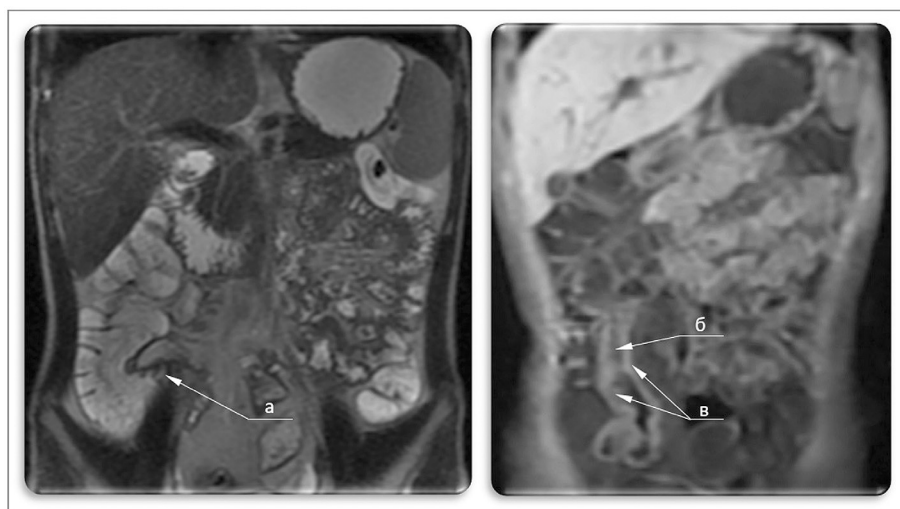


Рис. 2. Магнитно-резонансная энтерография: а) стенозированная баугиниева заслонка; б) сужение просвета подвздошной кишки – участок стеноза; в) утолщенные стенки подвздошной кишки

Пациент 3. Дебют заболевания в возрасте 7 лет с клинических симптомов геморрагического васкулита, кожно-суставного-абдоминального синдрома, появившегося после вакцинации против туляремии. Через год, в 2016 г., отмечен первый рецидив заболевания. При обследовании верифицирован диагноз: язвенный колит, тотальный, умеренной активности, с внекишечными проявлениями (васкулит, артрит, overlap-синдром: аутоиммунный гепатит / первично склерозирующий холангит), назначены системные глюкокортикостероиды курсом 12 нед., затем препараты 5-АСК в дозе 40 мг/кг/сут.

При рецидиве заболевания в 2017 г. определена отрицательная эндоскопическая динамика (множественные эрозивные элементы слизистой толстой кишки), индукция ремиссии с применением системных глюкокортикостероидов, увеличена доза препаратов 5-АСК до 77 мг/кг/сут., для поддержания ремиссии назначен препарат тиопуринов. На фоне комбинированной терапии отмечена положительная клинико-лабораторная динамика, однако отсутствует снижение фекального кальпротектина, периодически возникает болевой абдоминальный синдром.

В апреле 2019 г. отмечается повышение температуры тела до субфебрильной, появление геморрагических элементов на коже, стул с примесью крови

до 10 раз в сутки, артралгии, трудности при приеме твердой и жидкой пищи. Выполнена МРТ шейного отдела позвоночника, определено муфтообразное утолщение стенки пищевода на уровне С3-С5 (рис. 3А).

По данным ФГДС: отек слизистой пищевода (рис. 3Б), множественные полипы в желудке. По результатам гистологического анализа биоптатов тканей пищевода и желудка, выполненных в референсной лаборатории, данных за атипию/метаплазию нет, признаки воспаления – лимфоплазматическая инфильтрация. Диагностирована болезнь Крона: эрозивно-язвенный эзофагит 2а, стеноз пищевода, полипоз желудка, тотальный колит, PCDAI 30 б. Внекишечные проявления – васкулит, артрит, overlap-синдром. С учетом прогредиентного течения воспалительного процесса, отсутствия эффекта от предшествующей терапии иммуносупрессорами, наличия факторов риска неблагоприятного исхода заболевания, доказанного отсутствия туберкулезной инфекции принято решение о назначении биологических препаратов (антитела к фактору некроза опухоли). Динамика на фоне терапии положительная по синдрому колита, артриту, узловатой эритеме, дисфагия купирована, наблюдение продолжено.

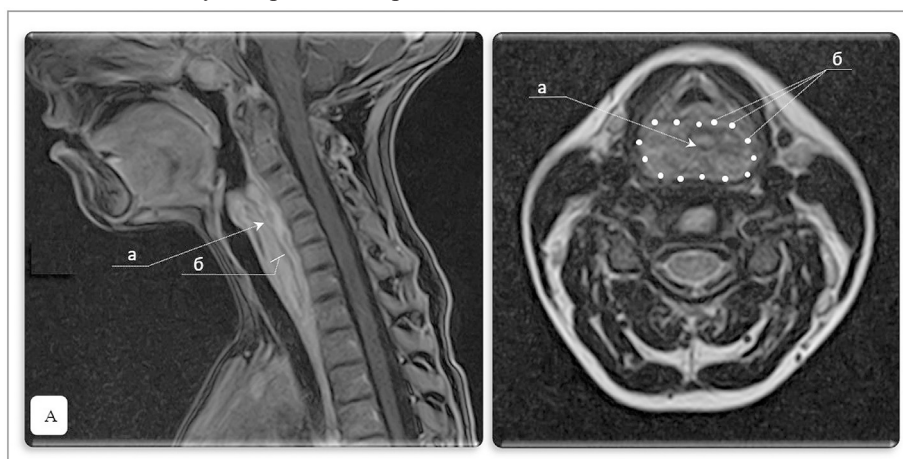


Рис. 3А. Магнитно-резонансная томография: а) просвет пищевода; б) утолщенная стенка пищевода, по типу муфты С3-С5

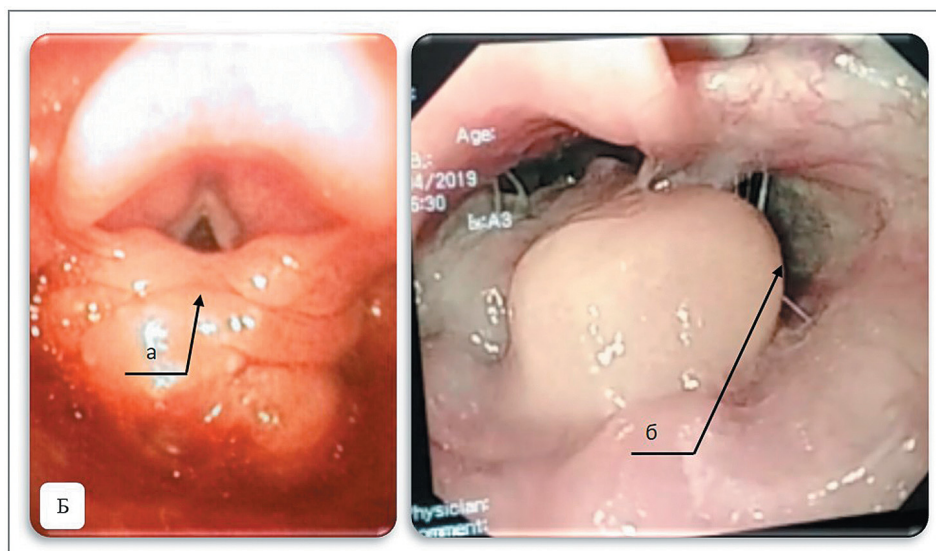


Рис. 3Б. Фиброгастродуоденоскопия: а) отек мягких тканей преддверия пищевода, отсутствие входа в пищевод на фоне клиники дисфагии; б) появление просвета пищевода, значительное снижение отека мягких тканей – слизистой преддверия пищевода на фоне терапии глюкокортикостероидами

Обсуждение

Воспалительные заболевания кишечника характеризуются наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и хроническим рецидивирующим течением. Этиология воспалительных заболеваний кишечника, в том числе БК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и неблагоприятное влияние различных факторов окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с БК, которые, вероятно, предрасполагают к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предшествующим развитию ХВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [6]. В патогенезе развития ХВЗК обсуждается роль снижения разнообразия кишечной микрофлоры за счет уменьшения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. К пусковым факторам манифестации заболевания относят воздействие табачного дыма, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК (но не для язвенного колита) саркоидных гранулем, со-

стоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

Дифференциальная диагностика язвенного колита и БК может вызывать затруднения при наличии таких общих симптомов, как боли в нижних отделах живота, диарея, тенезмы, лихорадка, похудение. Присоединение внекишечных проявлений заболеваний еще более затрудняет диагностику. По мнению О.С. Шифрина [4], при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона не существует ни одного клинического, рентгенологического, эндоскопического или другого признака, однозначно патогномичного для какого-либо из этих заболеваний.

При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта, поражения имеют прогрессирующий характер. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20% больных, в то время как в течение 10 лет подобные осложнения развиваются у более чем 90% пациентов. В течение 10 лет хирургическое вмешательство в связи с осложнениями и/или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, а у 35-60% в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания [8].

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациентам с БК назначается пожизненная терапия и осуществляется регулярный мониторинг активности заболевания, включающий не только инструментальные методы исследования, но и лабораторный анализ маркеров воспаления.

Описанные в статье клинические случаи демонстрируют различные варианты течения болезни Крона, отдельные сложности на этапе диагностики, необходимость оценки эффективности терапии и принятия своевременных решений по интенсификации лечения в каждом конкретном случае.

Заключение

Сложность дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, несмотря

на применение дополнительных методов исследования, определяется некоторой общностью клинических проявлений. Выбор правильной тактики лечения на любой стадии течения заболевания должен рассматриваться как необходимый компонент успеха ведения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ивашкин В.Т. с соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // Колопроктология. 2017. №2 (60). С.7-29 [Ivashkin V.T. et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017;2 (60):7-29. (In Russ.)] doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93

2. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт. 2014. 208 с. [Kornienko E.A. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishchechnika u detei*. Moscow: Prima Print; 2014. 208 p. (In Russ.)]

3. Чашкова Е.Ю., Владимиров А.А., Неустроев В.Г. и соавт. Воспалительные заболевания толстой кишки – аспекты диагностики // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2011. № 4-2. С. 209-221. [Chashkova E. Yu., Vladimirova A.A., Neustroev V.G. et al. Inflammatory diseases of the colon-aspects of diagnosis. *Bulletin of the East Siberian scientific center of SB RAMS*. (In Russ.)]

4. Шифрин О.С. Язвенный колит. В кн.: Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. [Shifrin O.S. *Yazvennyi kolit*. In: *Gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)]

5. Benchimol E.I., Fortinsky K.J., Gozdyra P., Van den Heuvel M., Van Limbergen J., Griffiths A.M. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm. Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.

6. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:307-17.

7. Ruemelle F.M. et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*. 2014;8:1179-1207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005].

8. Frosli K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H. Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412-22.

УДК 616.432-007.21-07-08:577.175.322

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10086

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОПИТУИТАРИЗМА У ДЕТЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Храмова Е.Б., ¹Шайтарова А.В., ¹Курочкина О.Н., ¹Хорошева Е.Ю., ²Яковлева В.И., ²Степанова Л.Ю.

¹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: doctor.khramova@gmail.com

²ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55)

Цель – проанализировать результаты обследования, оценить эффективность и безопасность терапии детей и подростков с дефицитом гормона роста в Тюменской области.

Выполнен ретроспективный анализ сплошной выборки из 34 пациентов, состоящих в Федеральном регистре больных с соматотропной недостаточностью на территории Тюменской области. Оценивались антропометрические показатели детей на момент диагностики заболевания и на фоне терапии, результаты фармакологических проб на стимуляцию соматотропного гормона, уровень инсулиноподобного фактора роста 1, магнитно-резонансные томографии.

Средний возраст верификации гипопитуитаризма у пациентов Тюменской области – 9,4±3,06 года. Тотальный дефицит гормона роста имеют 91% пациентов, у 85% детей определен изолированный дефицит соматотропного гормона. Показатели роста и скорости роста у детей с тотальным и парциальным дефицитом соматотропного гормона, изолированным дефицитом гормона роста и множественным дефицитом гормонов аденогипофиза не имели достоверных различий. Низкорослость у пациентов с морфологическими изменениями гипофизарной области, по данным магнитно-резонансной томографии, выражена значительно и имела достоверные различия с показателями роста у пациентов без морфологических изменений головного мозга. Транзиторные побочные эффекты терапии рекомбинантным гормоном роста имел один пациент из группы наблюдения. Скорость роста на терапии максимальна в течение первого года лечения и не имеет достоверных различий у детей с тотальным и парциальным дефицитом соматотропного гормона, изолированным дефицитом гормона роста и множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.

Диагностика соматотропной недостаточности у пациентов Тюменской области проводится в полном соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (протоколами) по ведению детей с эндокринными заболеваниями, а терапия рекомбинантным гормоном роста является эффективной и безопасной.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, соматотропная недостаточность, гормон роста, дети.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPOPITUITARISM IN CHILDREN IN TYUMEN REGION

¹Khramova E.B., ¹Shaitarova A.V., ¹Kurochkina O.N., ¹Khorosheva E.Yu., ²Yakovleva V.I., ²Stepanova L.Yu.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: doctor.khramova@gmail.com

²Regional Clinical Hospital No 1, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Kotovsky St., 55)

The objective is to evaluate the efficiency and safety of therapy for children and adolescents with growth hormone deficiency in Tyumen region.

A retrospective analysis of a continuous sample of 34 patients included in the in Tyumen Region Federal Register of Patients with Somatotrophic Insufficiency (Tyumen Region) was performed. The anthropometric indices of children were evaluated at the time of diagnosis of the disease and on the background of therapy, the results of pharmacological tests for the stimulation of growth hormone, the level of insulin-like growth factor 1, and magnetic resonance imaging.

The average age of verification of hypopituitarism in patients in Tyumen Region is 9.4±3.06 years.

91% of patients have a total growth hormone deficiency, 85% have an isolated growth hormone deficiency. Growth and growth rates in children with total and partial growth hormone deficiency, isolated growth hormone deficiency and multiple deficiency of adenohipophys hormones did not have significant differences. Low growth in patients with morphological changes in the pituitary region from magnetic resonance imaging was more pronounced and had significant differences with growth rates in patients without morphological changes in the brain. Transient side effects of recombinant growth hormone therapy were observed by one patient from the observation group. The growth rate in therapy is maximal during the first year of treatment and does not have significant differences in children with total and partial growth hormone deficiency, isolated growth hormone deficiency and multiple deficiency of hormones of adenohipophys.

Diagnosis of somatotrophic insufficiency in patients in Tyumen region has been carried out in full compliance with the Federal Clinical Recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases, and therapy with recombinant growth hormone is effective and safe.

Keywords: hypopituitarism, somatotrophic insufficiency, growth hormone, children.

Введение

Процесс естественного роста отражает состояние соматического благополучия ребенка, характеризует особенности пластических процессов, протекающих в организме [1]. Отклонения показателей физического развития от нормативных значений могут быть следствием метаболических, гормональных, генетических, тканевых и иных нарушений, требующих своевременной диагностики и определения тактики терапии.

В широком спектре гормонов, определяющих рост человека, жизнедеятельность и функционирование различных систем организма, ключевую роль играют соматотропный гормон (СТГ), или гормон роста (ГР), и тканевые ростовые факторы, главным образом инсулиноподобные факторы роста (ИФР). Дефицит гормона роста у детей характеризуется сочетанием антропометрических и метаболических нарушений, обусловленных отсутствием специфического эффекта СТГ как на продольный рост кости, скелетное созревание, накопление костной массы, так и на углеводный, водно-электролитный обмен, сердечно-сосудистую и иммунную системы и т.д.

Дефицит СТГ является самым частым проявлением полного или частичного подавления секреции гормонов гипофиза, может быть как изолированным (гипопитуитаризм), так и в сочетании с недостаточностью других тропных гормонов передней доли гипофиза (пангипопитуитаризм). Следует отметить, что частота гипопитуитаризма у новорожденных колеблется от 1:4000 до 1:10 000, а в структуре низкорослых детей пациенты с соматотропной недостаточностью составляют около 8-9% [2].

Различают врожденный или приобретенный гипопитуитаризм (ГП), следовательно, клиническая

картина заболевания может манифестировать в любом возрасте. Врожденный ГП развивается вследствие родовой травмы, мутации генов, контролирующей продукцию СТГ, вовлеченных в формирование гипофиза или ответственных за передачу сигнала СТГ-релизинг-гормона. Составной частью «синдромов дефекта среднего мозга» также может явиться врожденный ГП.

ГП может быть органическим (причина определена) и идиопатическим, наследственным и спорадическим, с выявленным генетическим дефектом или не установленным, вследствие чего дефицит ГР у детей рассматривается как комплекс патогенетически различных заболеваний, объединенных общей клинической симптоматикой [3].

Пробы с различными фармакологическими препаратами, способными стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами гипофиза, играют ключевую роль в диагностике ГП. В качестве первой пробы чаще проводят пробу с клонидином, в качестве второй – пробу с инсулином. Максимальная концентрация СТГ после стимуляции менее 7,0 нг/мл рассматривается как тотальный дефицит ГР, концентрация СТГ на двух стимуляционных пробах от 7,0 до 10,0 нг/мл – как парциальный дефицит ГР [3, 4].

Единственным лечением соматотропной недостаточности является заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста (рГР). Оценка эффективности лечения при дефиците ГР по ауксиологическим параметрам показала, что ростовой ответ может быть различным в каждом конкретном случае. Характерной особенностью терапии гипопитуитаризма является лучшая скорость роста в течение первого года лечения в сравнении с последующими годами. При этом отмечено, что единственным клинически значи-

мым предиктором ответа роста на начало лечения в первый год является возраст начала терапии. Встречаемость побочных эффектов от терапии рГР чрезвычайно низкая [5], могут быть отмечены доброкачественная внутричерепная гипертензия, артралгии, отеки, препубертатная гинекомастия. Как правило, кратковременное (на 2 недели) снижение дозы или отмена препарата нивелируют побочные эффекты терапии и не оказывают значимого влияния на ее эффективность.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременно начатая заместительная гормональная терапия позволяют достичь лучшего конечного роста у пациентов с гипопитуитаризмом.

Цель исследования: провести анализ результатов обследования, оценить эффективность и безопасность терапии детей и подростков с дефицитом гормона роста в Тюменской области.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ сплошной выборки пациентов, состоящих в Федеральном регистре больных с соматотропной недостаточностью на территории Тюменской области. Верификация диагноза и последующее динамическое наблюдение пациентов с ГП осуществляется на базе ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» (главный врач – С.Е. Ярцев). Согласно рекомендациям Национального консенсуса Российской Федерации «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей» (2005 г.) и Федеральным клиническим рекомендациям (протоколам) по ведению детей с эндокринными заболеваниями для диагностики дефицита СТГ выполнялись две стимуляционные пробы. Одна проба может быть выполнена в следующих случаях: лабораторно подтвержденный множественный дефицит гормонов аденогипофиза; наличие специфических признаков при МРТ головного мозга – гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза; облучение пациента в анамнезе; наличие у пациента мутаций генов, ассоциированных с развитием изолированного дефицита гормона роста [3].

Пробы на стимуляцию СТГ проводились после тщательного комплексного обследования ребенка и исключения иных причин низкорослости: синдромальной низкорослости, костно-хрящевых дисплазий, задержки внутриутробного развития и др., а также после коррекции имеющихся дефицитов других тропных гормонов аденогипофиза. Мальчикам старше 11 лет при отсутствии вторичных половых признаков проводилось однократное внутримышечное введение 100 мг омнадрена (сустанона) за 5 дней до проведения пробы, девочкам старше 10 лет при отсутствии вторичных половых признаков – пероральное введение этинилэстрадиола 40 мкг/м² поверхности тела в течение 3 суток до проведения пробы [3].

Обработка статистических данных проведена с помощью программы StatSoft Statistica версии 10. Для проверки статистической значимости средних величин применен t-критерий Стьюдента. При оценке статистической значимости различий относительных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. Достигнутый уровень значимости принимался $p < 0,05$. Данные представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее; σ – стандартное квадратичное отклонение.

Результаты исследования

На 1.01.2018 в базе данных Федерального регистра больных с соматотропной недостаточностью в Тюменской области состоят 34 пациента (26 мальчиков и 8 девочек). Средний возраст верификации гипопитуитаризма – $9,4 \pm 3,06$ г.: до 7 лет – 7 человек (21%), от 7 до 14 лет – 27 детей (79%). Наиболее ранний возраст диагностики заболевания – 2 года 2 мес., наиболее поздний – 13 лет 7 мес.

Скорость роста у обследуемых детей на этапе диагностики гипопитуитаризма составила $3,11 \pm 1,9$ см в год, SDS роста – 3 ± 1 . При этом достоверно значимых различий в скорости роста, в показателях SDS роста у детей до 7 лет и в группе от 7 лет до 14 лет не установлено. SDS роста у детей до 7 лет – $3,2 \pm 0,9$, у детей в группе от 7 до 14 лет – $2,96 \pm 1$ ($p > 0,05$).

По данным стимуляционных проб, тотальный дефицит СТГ в группе до 7 лет определен у 6 детей (85%), парциальный дефицит СТГ – у 1 ребенка (15%). В возрасте от 7 до 14 лет тотальный дефицит гормона роста обнаружен у 25 обследуемых (93%), парциальный дефицит у 2 человек (7%). Статистические различия в скорости роста, значении SDS роста у детей как с тотальным, так и с парциальным дефицитом гормона роста незначительны ($p > 0,05$).

Изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) определен у 29 детей (85%), множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) – у 5 детей (15%); сочетание со вторичным гипотиреозом у 3 чел., сочетание со вторичным гипотиреозом и вторичным гипокортицизмом – у 2 чел. На этапе диагностики дефицита ГР у детей с ИДГР и с МДГА статистически достоверных различий в скорости роста, показателях SDS роста не установлено ($p > 0,05$).

По заключениям магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга гипоплазия гипофиза, эктопия нейрогипофиза и синдром «пустого турецкого седла» визуализированы на этапе диагностики ГП у 20 детей из 34 (58%). У обследуемых не определено взаимосвязи между ИДГР или МДГА и патологическими изменениями головного мозга, по данным МРТ ($p > 0,05$). Следует отметить, что низкорослость у пациентов с морфологическими изменениями гипофизарной области была выражена значительнее: так, SDS роста в этой группе пациентов составил $3,3 \pm 1,2$ по сравнению с $2,58 \pm 0,4$ у пациентов без морфологических изменений по результатам МРТ головного мозга ($p < 0,05$). Не установлено статистически значимой разницы в скорости роста до начала терапии у детей с морфологическими изменениями головного мозга и без таковых ($p > 0,05$). Средний возраст диагностики дефицита СТГ у детей с морфологическими изменениями гипофиза – $8,4 \pm 3,2$ года, при отсутствии изменений МРТ-картины головного мозга – $10,9 \pm 2,3$ года ($p < 0,02$).

Лечение всех пациентов с гипопитуитаризмом проводилось рГР, расчетная педиатрическая доза $0,033$ мг/кг массы тела в сутки, препарат вводился подкожно 1 раз в день в 21–23 часа. Если к началу полового развития нормальные показатели роста не были достигнуты, то доза в период пубертата увеличивалась до $0,05$ мг/кг/сутки [3]. Побочный эффект терапии был зафиксирован у 1 ребенка на старте назначения лечения и проявился умеренными головными болями, купировавшимися при кратковременном снижении дозы в два раза от расчетной.

Общепринятой практикой при заместительной терапии рГР является мониторинг уровней ИФР-1 с целью контроля адекватности режима и безопасности лечения. ИФР-1 в пределах нормальных значений для соответствующего пола и возраста в течение всего периода лечения определен у 33 (97%) детей, у 1 ребенка отмечен повышенный уровень данного показателя, нормализовавшийся после коррекции дозы препарата гормона роста.

Следует отметить ожидаемо высокую эффективность заместительной гормональной терапии в течение первого года. Так, через 1 год лечения средняя скорость роста у детей с соматотропной недостаточностью составила $9,4 \pm 3,2$ см в год, средний SDS роста $-2,3 \pm 1,1$, что, безусловно, достоверно различается с аналогичными показателями, определенными на этапе диагностики заболевания ($p < 0,05$). У пациентов с тотальным и парциальным дефицитом СТГ через 1 год терапии не установлено достоверно значимых различий в скорости роста, показателях SDS роста, также как и у детей с ИДГР и МДГА ($p > 0,05$).

В исследовании проведена оценка долгосрочной эффективности терапии у 21 пациента, регулярно получавшего рекомбинантный гормон роста более трех лет. На момент обследования только 3 ребенка достигли показателей роста в пределах от 25-го до 75-го перцентиля для соответствующих пола и возраста, двое детей имели показатели роста в пределах до 25-го перцентиля, рост 16 детей из 21 через три года терапии не достиг 10-го перцентиля для пола и возраста. В исследуемой группе пациентов с ГП два подростка достигли возраста 17 лет и социально приемлемого роста. Однако в обоих случаях конечный рост пациентов оказался ниже на 6 и 11 см целевого прогнозируемого роста, рассчитанного индивидуально с учетом роста родителей.

Обсуждение

Гипопитуитаризм у пациентов в Тюменской области чаще диагностируется в школьном возрасте. Следует отметить, что наиболее значимым прогностическим параметром прибавки в росте на заместительной гормональной терапии является возраст начала терапии. Необходимо акцентировать внимание врачей первичного звена здравоохранения на вопросах дифференциальной диагностики низкорослости у детей и определении группы риска эндокринных причин задержки роста.

По данным Тюменской области, пациенты с тотальным и парциальным дефицитом гормона роста не имеют статистически значимых различий в показателях роста и скорости роста, равно как и пациенты с изолированным дефицитом гормона роста и пациенты с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.

Пациенты с гипопитуитаризмом с морфологическими изменениями головного мозга, по данным МРТ (гипоплазия гипофиза, эктопия нейрогипофиза и синдром «пустого турецкого седла»), имели более низкий SDS роста, чем пациенты с нормальными заключениями МРТ головного мозга. Вероятно, более выраженная задержка роста в группе детей с морфологическими изменениями головного мозга способствовала более раннему возрасту верификации диагноза. Взаимосвязи между ИДГР или МДГА и наличием морфологических изменений головного мозга у пациентов Тюменской области не установлено.

Терапия рекомбинантным гормоном роста является безопасной. Так, у пациентов Тюменской об-

ласти зафиксирован один случай возникновения побочного эффекта терапии, имевший транзиторный характер и не потребовавший отмены препарата. При оценке безопасности терапии по уровню инсулиноподобного фактора роста – 1 определено повышение концентрации аналита у одного пациента, нормализация показателя достигнута в контроле на фоне уменьшения дозы рГР.

Пациенты с изолированным дефицитом гормона роста и множественным дефицитом гормонов аденогипофиза продемонстрировали схожую прибавку в росте, максимальную в течение первого года терапии. Через 3 года регулярной терапии только 14% детей имели показатель роста выше 25-го перцентиля для своего пола и возраста. Подобная ситуация определяет необходимость тщательной регулярной (не менее 1 раза в 3 мес.) индивидуальной коррекции дозы рГР с учетом изменения веса пациента.

Заключение

Таким образом, диагностика соматотропной недостаточности у пациентов Тюменской области проводится в полном соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (протоколами) по ведению детей с эндокринными заболеваниями, а терапия рекомбинантным гормоном роста является эффективной и безопасной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2008. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. Fizicheskoe razvitiye detei i podrostkov na rubezhe tysyacheletii. M.: Publisher Scientific Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, 2008. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 2006. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Detskaya endocrinologiya. Moscow: Universum Publishing, 2006. (In Russ.)]
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. [Dedov I.I., Peterkova V.A., editors. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnymi zabolovaniyami. Moscow: Practice, 2014. (In Russ.)]
4. Анцилевич Л.М., Султанова Л.М. Диагностика соматотропной недостаточности у детей // Практическая медицина. 2011. № 5 (53). С. 86-88. [Antsilevich L.M., Sultanova L.M. Diagnostics of somatotrophic insufficiency in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;5 (53):86-88. (In Russ.)]
5. Башнина Е.Б., Берсенева О.С. Вопросы эффективности и безопасности применения препаратов гормона роста в педиатрической практике // Лечащий врач. 2017. №3. С. 17-21. [Bashnina E.B., Berseneva O.S. The questions of efficacy and safety of the use of growth hormone drugs in pediatric practice. *Lechashhii vrach* 2017;3:17-21. (In Russ.)]

УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ И СКЛОННОСТИ К РИСКУ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА (ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ)

Частоедова Е.В., Истомина М.С., Злоказова М.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf28@kirovgma.ru

В статье анализируются уровень склонности к риску и тревожности у студентов медицинского вуза. Целью исследования было выявление гендерных особенностей и взаимосвязей уровня тревожности и склонности к риску у студентов медицинского вуза. У 263 студентов-медиков оценили уровень склонности к риску по опроснику «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана и уровень тревожности по тесту Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина. Установлено, что у трети студентов-медиков отмечается высокий уровень поиска новых ощущений, что означает готовность человека идти на риск и оправданность этой готовности, адекватность отношения человека к опасным, экстремальным ситуациям. У 30,1% студентов выявлен низкий уровень непереносимости однообразия, что характерно для лиц, готовых к монотонной работе, но избегающих перемен и изменений в жизни. Почти у половины обследованных неадаптивное стремление к трудностям соответствует низкому уровню, что может проявляться стремлением избежать трудностей, перекладывать ответственность на других людей или на обстоятельства. Специфика обучения в медицинском вузе нивелирует гендерные различия средних показателей уровня склонности к экстремально-рискованному поведению. Не найдено достоверных отличий по уровню склонности к риску у студентов младших и старших курсов. Большинство студентов имели низкий уровень реактивной тревожности и высокий уровень личностной тревожности. Определены гендерные особенности личностной тревожности. Установлено, что уровень личностной тревожности достоверно выше у студентов младших курсов. Обнаружены взаимосвязи слабой силы между высоким уровнем неадаптивного стремления к трудностям и низкими уровнями реактивной и личностной тревожности.

Ключевые слова: склонность к риску, реактивная и личностная тревожность.

THE LEVEL OF ANXIETY AND RISK APPETITE IN STUDENTS AT A MEDICAL UNIVERSITY (GENDER ASPECTS)

Chastoedova E.V., Istomina M.S., Zlokazova M.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf28@kirovgma.ru

The article analyzes the level of risk taking and anxiety in medical students. The aim of the study was to identify gender characteristics and the relationship of the level of anxiety and risk appetite among students of a medical university. 263 medical students evaluated the level of risk appetite according to the questionnaire "Self-assessment of the tendency to extreme risk behavior" by M. Zuckerman and the level of anxiety by the test of Ch.D. Spielberger in the adaptation of Yu.L. Hanin. It has been established that a third of all medical students have a high level of thirst for new experiences, which means a person's willingness to take risks and the justification of this readiness, the adequacy of the person's attitude to dangerous, extreme situations. 30.1% of students showed a low level of intolerance to monotony, which is typical for people who are ready for monotonous work, but avoid changes in life. Almost half of the surveyed have a low level of a non-adaptive attitude to difficulties, which may be manifested by a desire to avoid hardships, to shift the responsibility to other people or to circumstances. The peculiarity of training in a medical school eliminates gender-related differences in the average indicators of extreme risk behavior levels. There haven't been found any significant differences in the level of risk taking for junior and senior students. Most students had a low level of reactive anxiety and a high level of personal anxiety. Gender features of personal anxiety have been determined. It's been established that the level of personal anxiety is significantly higher in junior students. The interrelations of weak force between high level of non-adaptive attitude to difficulties and low levels of reactive and personal anxiety have been determined.

Keywords: risk appetite, reactive and personal anxiety.

Введение

В отечественных и зарубежных исследованиях нет единого мнения, позволяющего констатировать, является ли склонность к риску естественной для человека или это патологическое состояние. Психоаналитики начала XX в. (вслед за З. Фрейдом) считали, что преодоление естественных страхов нельзя считать нормальным явлением, поэтому люди, любящие

рисковать, имеют патологию мозга [1]. В исследованиях А.В. Лакреевой и Л.В. Варухи [2] показано, что склонность к риску является фактором девиантного поведения подростков.

Американский профессор М. Цуккерман еще в 1960-е гг. предположил, что за склонностью к риску стоит личностная черта, которую он назвал жадной острыми ощущениями [3]. Эта черта может проявляться

по-разному: как погоня за приключениями с физическим риском, и как жажда нового эмоционального опыта, потребность в сопряженных с риском увлекательных и сильных переживаниях, и как склонность не столько к физическим, сколько к социальным рискам, включая опасное для здоровья поведение (пьянство, незащищенный секс), и как следствие повышенной нетерпимости к скуке, однообразию и монотонности. М. Цуккерман выяснил, что любители острых ощущений предпочитают занятия, где необходимо общаться с другими людьми, есть возможность рискнуть, бросить вызов самому себе и окружающим.

Склонность к риску имеет возрастную динамику, достигая своего пика в юности – в 20 с небольшим лет – после чего постепенно снижается. Это связано с гормональными изменениями переходного возраста: гормональные сдвиги стимулируют к сближению с рисковыми сверстниками, а какое именно занятие они выберут – зависит от конкретных социальных условий [3].

Склонность к риску представляет собой довольно устойчивую, но вторичную характеристику индивида, так как обуславливается наличием у человека других личностных особенностей. Имеются исследования, доказывающие, что у подростков с высоким уровнем тревожности склонность к риску ниже, чем у подростков со средним и низким уровнем тревожности [4]. Социальные представления также зависят от уровня склонности к риску: высокий уровень склонности к риску имеет значимые связи с низкой ориентацией на социальные аксиомы (религиозность), низким стремлением к упорядоченности мира, отсутствием веры в персональный справедливый мир [5].

Имеются противоречивые данные о гендерных различиях уровня склонности к риску. По данным С.А. Ермолина, лиц с высоким уровнем склонности к риску среди мужчин больше, чем среди женщин, а лиц, имеющих низкую склонность к риску, значительно больше среди женщин. В исследовании М.А. Кленовой приводятся данные о том, что склонность к риску наблюдается у 27,5% девушек и 15,5% юношей [2].

Противоречивые мнения ученых об уровне склонности к риску среди различных категорий населения, отсутствие этих данных о студентах медицинских вузов с корреляцией с уровнем тревожности обусловили актуальность данного исследования.

Цель: выявление гендерных особенностей и взаимосвязей уровня тревожности и склонности к риску у студентов медицинского вуза.

Задачи: 1) определить уровень склонности к риску у студентов медицинского вуза, сравнить показатели у юношей и девушек, сопоставить данные в зависимости от курса обучения; 2) оценить уровни реактивной и личностной тревожности у студентов, выявить гендерные особенности; 3) сопоставить уровень склонности к риску с уровнями реактивной и личностной тревожности.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 263 студента (199 девушек – 75,7% и 64 юноши – 24,3%), среди них 56 студентов II курса (21,3%), 69 студентов III курса (26,2%), 65 студентов IV курса (24,7%) и 73 студента V курса (27,8%) Кировского государственного медицинского университета в возрасте от

18 до 22 лет (средний возраст $20,5 \pm 0,1$ года). Исследование проводилось в середине учебного семестра.

Склонность к рискованному поведению оценивалась на основании опросника «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана (1964), который состоит из шкал: ПООР – поиск острых ощущений; НО – непереносимость однообразия; ПНВ – поиск новых впечатлений; НСТ – неадаптивное стремление к трудностям. По количеству набранных баллов по шкалам значения 3 балла и менее – низкие показатели, 4–6 баллов – средние, 7 баллов и больше – высокие. Суммарный балл по всем шкалам: 11 баллов и менее – низкий уровень, 12–23 – средний, 24 и более – высокий.

Реактивная и личностная тревожность определялась по тесту Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина (1976). Результаты уровня тревожности до 30 баллов расценивались как низкий уровень, 31–44 балла – умеренный, 45 и более – высокий.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы STATISTICA 6. Проверка на нормальность распределения данных осуществлялась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты описательной статистики для данных, подчиняющихся закону нормального распределения или имеющих распределение, близкое к нормальному, представлялись в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней ($\pm m$). Для сравнения двух независимых выборок применяли параметрический критерий t (Стьюдента), изучение корреляционных взаимосвязей – с помощью коэффициента ранговой корреляции r (Спирмена). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По опроснику «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана оказалось, что у 36,9% студентов (97 чел.) высокий уровень поиска острых ощущений, у 34,2% (90 чел.) – средний и у 28,9% (76 чел.) – низкий. Высокие результаты по шкале поиска острых ощущений указывают на уровень смелости человека, его готовность идти на риск и оправданность этой готовности, адекватность отношения человека к опасным, экстремальным ситуациям. Высокие значения по этой шкале позволяют выявить лиц, предрасположенных к чрезвычайным происшествиям, у таких людей выявляется стремление к саморазрушающему поведению, а также к агрессии и насилию.

Не могут переносить однообразия в повседневной жизни 6,8% (18 чел.) опрошенных, в то время как у большинства студентов – 63,1% (166 чел.) средний уровень непереносимости однообразия, низкий – у 30,1% (79 чел.). Высокий балл по данной шкале свидетельствует о непереносимости монотонной работы, наличии гипертимной акцентуации характера, что может проявляться девиантным поведением, агрессией или снижением волевого контроля эмоциональных реакций. Личности с низким уровнем непереносимости однообразия, как правило, аккуратные и последовательные в делах, консерваторы, способные выполнять однообразную, монотонную, кропотливую работу, все делают согласно традиционным взглядам и правилам. Любые перемены для таких людей снижают эффективность их деятельности.

У 9,1% студентов (24 чел.) был обнаружен высокий уровень по шкале «поиск новых впечатлений», у большинства студентов – 52,1% (137 чел.) – средний, 38,8% (102 чел.) – низкий. Высокие баллы свидетельствуют о том, что личность постоянно находится в поиске новых впечатлений, что не имеет взаимосвязи с девиантным поведением, но увеличивает склонность к экстремальности. Низкие значения по этой шкале указывают на ригидность, приверженность традиционным взглядам и правилам. Такие люди независимо от возраста консервативны, не любят нововведений, перемен.

Неадаптивное стремление к трудностям на высоком уровне отмечено у 9,1% студентов (24 чел.), у 41,1% (108 чел.) – средний уровень, у половины обследованных – 49,8% (131 чел.) – низкий. Высокий балл по этой шкале набирают люди, которые стремятся находить и преодолевать трудности – это

потенциальные инициаторы конфликтов в коллективах. Низкие значения неадаптивного стремления к трудностям выявляются, с одной стороны, у людей робких, сенситивных, с низкой нервно-психической устойчивостью и большой вероятностью «срывов», трудно адаптирующихся и не выдерживающих напряженных условий работы или учебы. С другой стороны, низкие значения могут иметь лица, в реальной жизни склонные уходить от ответственности, люди «ушлые, с хитрецей», при малейшей возможности старающиеся уклониться от выполнения должностных обязанностей (за ними требуется постоянный контроль со стороны руководства). В любом случае, что бы ни стояло за этим, обследуемые с низким баллом по шкале неадаптивного стремления к трудностям имеют тенденцию избегать трудностей, перекладывать ответственность на других людей или на обстоятельства (рис. 1).

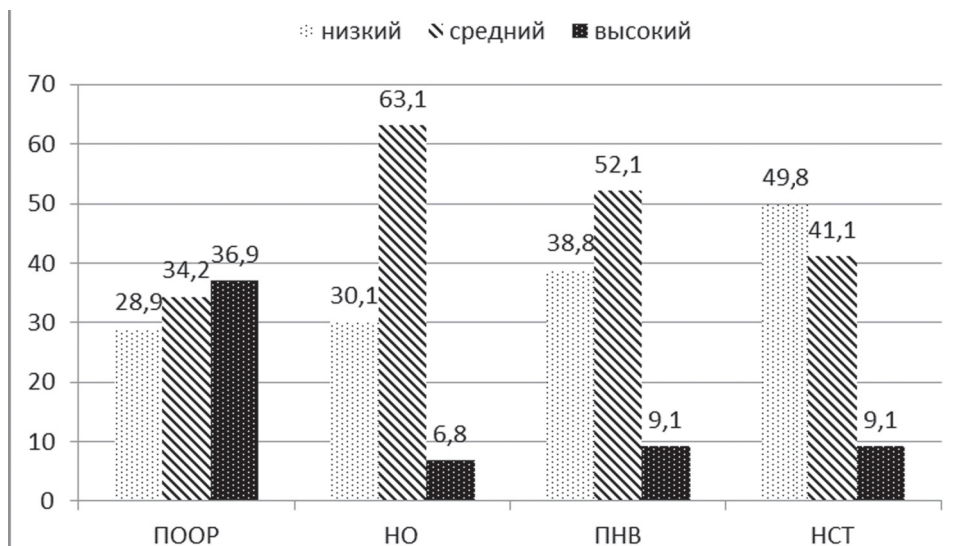


Рис. 1. Частота уровней выраженности склонности к экстремально-рискованному поведению у студентов по опроснику «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана: ПООР – поиск острых ощущений; НО – непереносимость однообразия; ПНВ – поиск новых впечатлений; НСТ – неадаптивное стремление к трудностям, в %

При подсчете суммарного балла по данному опроснику мы определили, что у 14,1% (37 чел.) высокий уровень склонности к экстремально-ри-

скованному поведению, у большинства студентов – 71,1% (187 чел.) – средний и у 14,8% (39 чел.) – низкий (рис. 2).

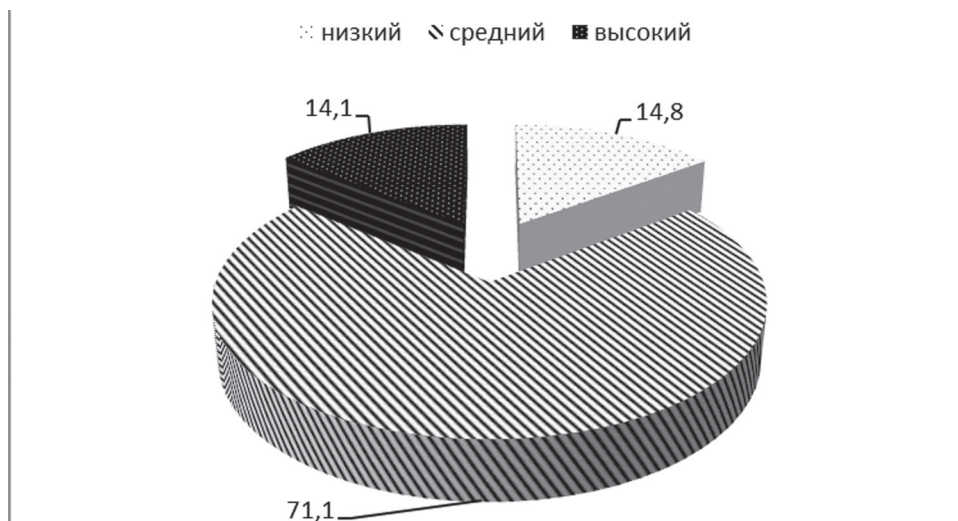


Рис. 2. Частота уровней выраженности склонности к экстремально-рискованному поведению у студентов по опроснику «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана, в %

При сравнении средних показателей уровня склонности к экстремально-рискованному поведению по шкалам (табл. 1) не было выявлено достовер-

ных гендерных различий, что может быть связано с наличием схожих черт характера у юношей и девушек, обучающихся в медицинском вузе.

Таблица 1

Средние показатели уровня склонности к экстремально-рискованному поведению у девушек и юношей по опроснику «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана

| Шкалы опросника | Девушки, n=199 | Юноши, n=64 | Достоверность результатов (p) |
|-----------------|----------------|-------------|-------------------------------|
| ПООР | 5,37±0,19 | 5,23±0,29 | p=0,59 |
| НО | 4,25±0,11 | 4,11±0,18 | p=0,86 |
| ПНВ | 4,13±0,13 | 4,16±0,24 | p=0,64 |
| НСТ | 3,65±0,15 | 3,67±0,21 | p=0,99 |
| суммарный балл | 17,40±0,42 | 17,17±0,59 | p=0,68 |

Примечание: достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента.

Сопоставив средние показатели по шкалам опросника у студентов младших (II и III) и старших (IV и V) курсов, мы не выявили достоверных различий (табл. 2). Имеется тенденция к увеличению показателей по шкалам: «поиск острых ощущений» и «неадаптивное стремление к трудностям» у старшекурсников, что может быть связано с адаптацией

к учебной деятельности в медицинском вузе, упрощением программы на старших курсах, предсказуемостью учебной деятельности и сформированной «привычкой к обучению», что приводит к усилению стремления к разнообразию и поиску острых ощущений.

Таблица 2

Средние показатели уровня склонности к экстремально-рискованному поведению у студентов младших и старших курсов по опроснику «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана в баллах

| Шкалы опросника | Студенты младших курсов, n=125 | Студенты старших курсов, n=138 | Достоверность результатов (p) |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| ПООР | 5,25±0,22 | 5,42±0,22 | p=0,58 |
| НО | 4,29±0,14 | 4,14±0,13 | p=0,46 |
| ПНВ | 4,16±0,16 | 4,11±0,16 | p=0,82 |
| НСТ | 3,47±0,18 | 3,83±0,18 | p=0,16 |
| суммарный балл | 17,17±0,47 | 17,50±0,50 | p=0,63 |

Примечание: достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента.

Проведя оценку средних показателей по шкалам опросника по курсам, мы не выявили достоверных различий (рис. 3), отмечена тенденция к увеличению

показателей по шкалам: «поиск острых ощущений», «поиск новых впечатлений» и «неадаптивное стремление к трудностям».

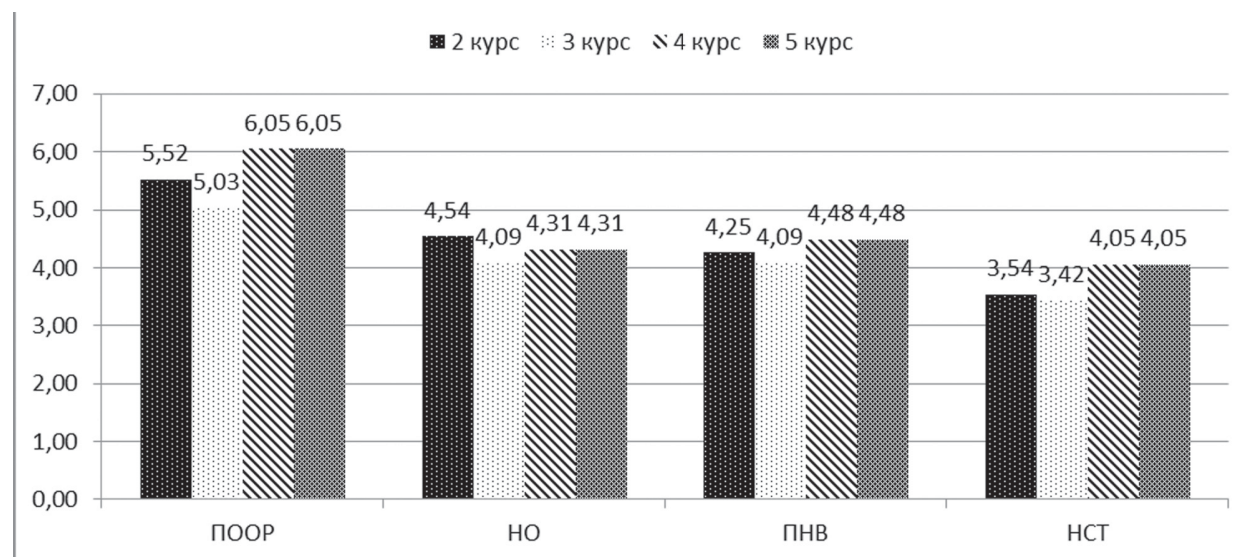


Рис. 3. Средние показатели уровней выраженности склонности к экстремально-рискованному поведению по опроснику «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана по курсам в баллах

Оценка реактивной и личностной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина показала, что лишь у 3,0% (8 чел.) высокий уровень реактивной тревожности, у 44,9% (118 чел.) – средний, практически у половины студентов – 52,1% (137 чел.) – низкий. Значение этого показателя можно объяснить тем, что в период исследования (середина семестра) у студентов не было значительных стрессовых ситуаций, связанных с учебой. Личностная тревожность представляет собой конституциональную черту, обуславливающую склонность воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций. У большинства студентов – 73,4% (193 чел.) – был зарегистрирован высокий уровень личностной тревожности, у 25,8%

(68 чел.) – умеренный, и лишь у 0,8% (2 чел.) – низкий. Люди, связанные с медицинской деятельностью, особенно студенты, часто имеют более высокий уровень личностной тревожности, так как он присущ людям, занятым в интеллектуальной сфере или сфере, требующей постоянного напряжения и внимания.

При сопоставлении результатов у юношей и девушек мы выявили, что у девушек незначительно выше, чем у юношей, средний уровень реактивной тревожности (рис. 4), достоверно выше средний уровень личностной тревожности ($p=0,034$), что можно объяснить гендерными различиями характера юношей и девушек.

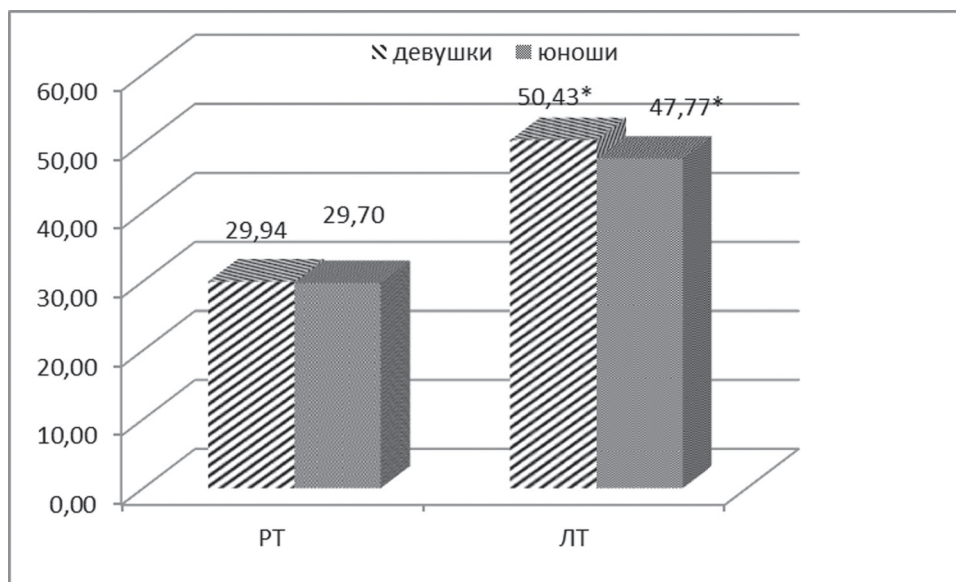


Рис. 4. Средние показатели уровней реактивной и личностной тревожности у девушек и юношей по тесту Спилбергера – Ханина в баллах

При анализе средних показателей уровней реактивной и личностной тревожности по курсам (табл. 3) было выявлено, что уровень реактивной тревожности незначительно выше у студентов младших курсов по сравнению со старшими. Уровень

личностной тревожности достоверно выше у студентов младших курсов, что можно объяснить более сложной программой обучения на младших курсах, а также недостаточной адаптацией к учебной деятельности.

Таблица 3

Средние показатели уровня реактивной и личностной тревожности у студентов младших и старших курсов по шкале Спилбергера – Ханина в баллах

| Шкалы опросника | Студенты младших курсов, n=125 | Студенты старших курсов, n=138 | Достоверность результатов (p) |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| РТ | 30,97±0,73 | 28,90±0,82 | p=0,06 |
| ЛТ | 51,53±0,72* | 48,20±0,76 | p=0,001 |

Примечания: достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента; * – различия достоверны при $p<0,05$.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровней тревожности со склонностью к рискованному поведению по каждой шкале. Очень слабая отрицательная связь ($r = -0,12-0,15$) была обнаружена между уровнем неадаптивного стремления к трудностям и уровнем реактивной и личностной тревожности.

Выводы

У значительной части студентов медицинского вуза отмечается высокий уровень поиска острых ощущений без достоверных гендерных различий,

при этом редко встречается высокий уровень непереносимости однообразия, поиска новых впечатлений и неадаптивного стремления к трудностям.

Для большинства студентов характерен повышенный уровень личностной тревожности (73,4%), тогда как реактивная тревожность – на низком уровне. У девушек достоверно выше, чем у юношей, уровень личностной тревожности.

Выявлена очень слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем неадаптивного стремления к трудностям и уровнем реактивной и личностной тревожности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ильин Е.П. Психология риска. Серия: Мастера психологии. СПб, 2012. 267 с. [Ильин Е.П. Psikhologiya riska. Seriya: Mastera psikhologii. St. Petersburg, 2012. 267 p. (In Russ.)]

2. Лакреева А.В., Варуха Л.В. Склонность к риску как фактор девиантного поведения подростков // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2016. Т.24. С.141-146. URL.:e-koncept.ru/2016/56427.htm. (Дата обращения: 11.09.2008). [Lakreeva A.V., Varukha L.V. Sklonnost' k risku kak faktor deviantnogo povedeniya podrostkov. Nauchno-metodicheskii elektronnyi zhurnal «Kontsept»

2016;24:141-146. Available at: URL:e-koncept.ru/2016/56427.htm. (accessed 11.09.2008)]

3. Zuckerman M. Are you a risk-taker? *Psychology Today*. 2000; 33: 52-57.

4. Гуляева Ю.Е. Эмпирическое исследование склонности к риску у подростков с разным уровнем тревожности // Наука и общество в современных условиях. 2015. № 1 (3). С. 40-42. [Gulyaeva Yu.E. Empiricheskoe issledovanie sklonnosti k risku u podrostkov s raznym urovнем trevozhnosti. *Nauka i obshchestvo v sovremennykh usloviyakh*. 2015;1(3):40-42. (In Russ.)]

5. Авдулова Т.П., Мотылева Л.А. Социальные представления подростков, склонных к риску // Социальная психология и общество. 2015. Т.6. № 2. С. 105-116. [Avdulova T.P., Motyleva L.A. Sotsial'nye predstavleniya podrostkov, sklonnykh k risku. *Sotsial'naya psikhologiya i obshchestvo*. 2015;6(2):105-116. (In Russ.)]

УДК 618.14-006.6:575.176

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10088

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS13328928 ГЕНА HEY2 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

¹Габидуллина Р.И., ¹Нухбала Ф.Р., ²Смирнова Г.А.

¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49), e-mail: rector@kazangmu.ru

²ГБУЗ Городская клиническая больница № 7 г. Казани, г. Казань, Россия (420103, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54), e-mail: gkb7@bk.ru

Цель: оценить частоту полиморфизма rs13328928 гена HEY2 и выявить его ассоциацию с риском возникновения гиперплазии эндометрия у женщин.

В исследование включены 180 жительниц Республики Татарстан. Основную группу составили 79 пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии, контрольная группа включала 101 женщину без патологии эндометрия. Генотипирование образцов ДНК, выделенных из лейкоцитов цельной крови пациенток, по полиморфизму rs13328928 гена HEY2 было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Произведен χ^2 -тест, также определены показатель отношения шансов, доверительный интервал.

Наличие аллеля C и генотипа C/C полиморфизма rs13328928 гена HEY2 являются факторами, повышающими риск развития гиперплазии эндометрия без атипии у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан. Распространенность аллелей и генотипов полиморфизма rs13328928 гена HEY2 оказалась сопоставима с данными европейской выборки женщин.

У 180 жительниц Республики Татарстан, включенных в исследование, выявлены ассоциации полиморфизма rs13328928 гена HEY2 с риском развития гиперплазии эндометрия без атипии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия без атипии, полиморфизм.

ASSOCIATION OF HEY2 GENE RS13328928 POLYMORPHISM WITH THE RISK OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DEVELOPMENT

¹Gabidullina R.I., ¹Nukhbala F.R., ²Smirnova G.A.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: rector@kazangmu.ru

²City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia (420132, Kazan, Chuikov St., 54), e-mail: gkb7@bk.ru

The article below presents the prevalence of rs13328928 polymorphism of HEY2 gene and reveals its association with the risk of endometrial hyperplasia development.

180 women, residents of the Republic of Tatarstan, took part in the research. The main group included 79 patients with endometrial hyperplasia without atypia; the control group included 101 women without endometrial pathology. Determination of rs13328928 polymorphism of HEY2 gene was carried out using real-time polymerase chain reaction technique. The χ^2 test was carried out and odds ratio was calculated.

It has been established that presence of the C allele and the C/C genotype of the HEY2 gene rs13328928 polymorphism increased the risk of the development of endometrial hyperplasia without atypia in 180 women

living in the Republic of Tatarstan. The prevalence of alleles and genotypes of the HEY2 gene was comparable with the European one.

The study has revealed a significant relationship between the HEY2 gene rs13328928 polymorphism and increased risk of endometrial hyperplasia without atypia.

Keywords: endometrial hyperplasia without atypia, polymorphism.

Введение

Увеличение продолжительности жизни женщин и нарастающая пандемия ожирения в мире являются значимыми факторами риска развития патологии эндометрия [1]. Доброкачественные и предраковые изменения эндометрия, такие, как гиперплазия и полипы эндометрия, в отечественной литературе объединяют термином гиперпластические (пролиферативные) процессы эндометрия. В зарубежной литературе данный термин не используется.

С 2014 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) введена упрощенная бинарная классификация гиперплазии эндометрия (ГЭ), в которой выделяют гиперплазию без атипии и с атипией (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN)) [2]. Заболеваемость ГЭ определяется возрастом женщин: максимум в 50–54 года – 386 на 100 000 женщин, минимум в возрасте до 30 лет – 6 на 100 000 женщин [3]. В развитых странах ежегодно регистрируется около 200 000 новых случаев гиперплазии эндометрия [4]. Клиническим проявлением ГЭ являются аномальные маточные кровотечения [5, 6].

Известно, что ГЭ обусловлена несбалансированной эстрогенной стимуляцией эндометрия в условиях недостаточного влияния прогестерона [7]. Однако исследуются и другие причины: возрастание активности факторов роста, простагландинов, цитокинов, СОХ-2, а также дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза [8, 9]. В настоящее время изучаются молекулярно-генетические детерминанты гиперплазии эндометрия у женщин [10].

Цель: оценить частоту полиморфизма rs13328928 гена HEY2 и выявить его ассоциацию с риском возникновения гиперплазии эндометрия у женщин.

Материал и методы

В исследование включены 180 жительниц Республики Татарстан. 79 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии (N85.0) составили основную группу. Средний возраст пациенток основной группы составил 41,8 (7,9) года. Контрольная группа была сформирована из 101 женщины без патологии эндометрия, поступившей на лечение в гинекологическое отделение ГАУЗ ГКБ № 7 г. Казани с диагнозами опущение и выпадение половых органов (N81). Средний возраст пациенток контрольной группы составил 70,5 (5,4) года. Набор женщин в группы проводили по результатам гистологического исследования биоптатов эндометрия и операционного материала удаленной матки. Критериями включения женщин в исследование явились: проживание в Республике Татарстан, европеоидная раса, гистологическое подтверждение гиперплазии эндометрия без атипии, отсутствие патологии эндометрия. Критериями исключения пациенток из исследования были полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия с атипией, наличие злокачественных новообразований.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Участие

женщин было добровольным и конфиденциальным. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Казанского ГМУ. Протокол № 6 от 25.06.2019.

Определение полиморфизма rs13328928 гена HEY2 проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческого набора реактивов фирмы «ТестГен» (Ульяновск, Россия). ДНК была выделена из лейкоцитов цельной крови пациенток с помощью наборов реагентов «Проба Репид-Генетика» ООО «ДНК-Технология» (Москва, Россия). Амплификация и детекция участка исследуемого гена была выполнена на амплификаторе CFX96 (BioRad, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2013 версии для Windows и пакета программ GraphPad Prism 8.2.0. Для проверки гипотезы о законе распределения использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Для количественных данных с нормальным распределением были использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий средних величин применяли t-критерий Стьюдента. Проведены оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди – Вайнберга, χ^2 -тест, а также оценен показатель отношения шансов (ОШ). За уровень значимости в исследовании принято $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст в группах имел статистически значимые отличия: в основной – 41,8 (7,9) года, в контрольной – 70,5 (5,4) года ($p < 0,001$). В группу контроля производился набор женщин пожилого и старческого возраста, когда вероятность патологии эндометрия, в том числе рака эндометрия, была минимальной.

С возрастом женщин были связаны статистически значимые отличия по частоте экстрагенитальных заболеваний. Хронические заболевания у женщин контрольной группы в сопоставлении с основной встречались чаще: органов кровообращения (76 (75,2%) и 25 (31,6%), $p < 0,001$), органов пищеварения (60 (59,4%) и 25 (31,6%), $p < 0,001$) эндокринные заболевания (59 (58,4%) и 33 (41,8%), $p = 0,03$), органов дыхания (19 (18,8%) и 4 (5,1%) $p = 0,006$). Для женщин с гиперплазией эндометрия была характерна анемия, поскольку они поступали в гинекологическое отделение в связи с аномальным маточным кровотечением. Болезни крови в основной группе были выявлены у 12 (15,2%) пациенток основной группы и у 6 – контрольной ($p = 0,047$). Из гинекологических заболеваний у женщин основной группы чаще встречались эндометриоз матки и воспалительные заболевания органов малого таза ($p < 0,001$).

Исследование полиморфизма rs13328928 гена HEY2 показало, что в группе пациенток с ГЭ без атипии соотношение гомозиготных по основному аллелю (C/C), гетерозиготных (C/A) и гомозиготных по

второстепенному аллелю (А/А) составило 35 (44,3%), 33 (41,8%), 11 (13,9%), в контрольной группе – 23 (22,8%), 49 (48,5%), 29 (28,7%) соответственно. В европейской популяции, по данным проекта «Геном человека», частота встречаемости аллеля С гена HEY2 (rs13328928) составила 56,1%, аллеля А – 43,9%, го-

мозиготного генотипа СС – 33,6%, АА – 21,5%, гетерозиготного генотипа СА – 44,9% [11].

Частота аллеля С у пациенток основной группы и контрольной группы (рис. 1: а, b) составила 65,2% и 47,0% соответственно ($\chi^2=11,81$, $p=0,0006$; ОШ=2,11, 95% ДИ 1,37–3,24).

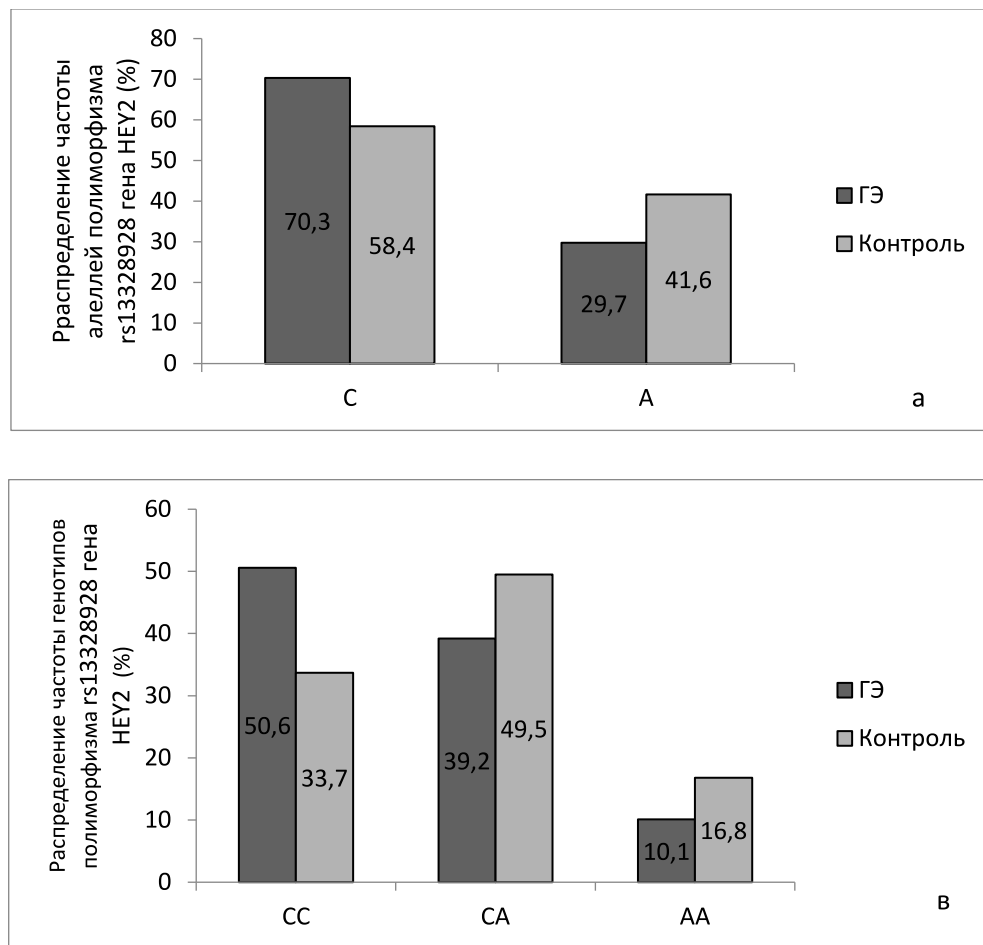


Рис. 1. Распределение частоты аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма rs13328928 гена HEY2 у женщин с гиперплазией эндометрия без атипии (ГЭ) и контрольной группы (Контроль)

Анализ общей модели наследования показал, что гомозиготный генотип С/С у женщин с ГЭ без атипии встречался с частотой 44,3% против 22,8% у женщин контрольной группы ($\chi^2=11,18$, $p=0,004$). Шанс развития гиперплазии эндометрия без атипии оказался значимо выше у носителей гомозиготного генотипа С/С (ОШ=2,7, 95% ДИ 1,42–5,13, $p=0,004$).

Распределение частот генотипов в основной и контрольной группах подчинялось закону Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,5$, $p=0,48$; $\chi^2=0,07$, $p=0,73$ соответственно). Таким образом, С-аллель HEY2 rs13328928 и С/С-генотип статистически значимо увеличивали шанс развития у женщин гиперплазии эндометрия без атипии. Наличие аллеля С и генотипа С/С полиморфизма rs13328928 гена HEY2 являются факторами, повышающими риск развития гиперплазии эндометрия без атипии у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

Исследования полногеномных ассоциаций (GWAS) позволили идентифицировать шестнадцать значимых для всего генома локусов рака эндометрия. Наследственный относительный риск рака эндомет-

рия составил 9% [12]. В настоящее время изучается наследование гиперплазии эндометрия. Так, установлена ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с риском развития гиперплазии эндометрия [10]. Возможно, выявление наследственной предрасположенности окажет влияние на эффективность проводимой терапии и тактику ведения пациенток с доброкачественными и предраковыми изменениями эндометрия. Интерес представляет изучение полиморфизмов локусов, ассоциированных с раком эндометрия, у женщин с гиперплазией эндометрия. В данной работе выявлена ассоциация полиморфизма rs13328928 гена HEY2 с риском возникновения гиперплазии эндометрия у женщин.

В период эмбриогенеза HEY2 экспрессируется в миокарде желудочков, артериях дуги аорты. У мышей, у которых отсутствует HEY2, возникают кардиомиопатия, пороки сердца и дефекты межжелудочковой перегородки с высокой постнатальной летальностью [13]. HEY2 является нижестоящей мишенью для передачи сигналов Notch и функционирует как репрессор транскрипции генов. Появляется все

больше свидетельств того, что HEY2 сверхэкспрессируется и играет важную роль в развитии различных типов рака человека, в том числе остеосаркомы, рака предстательной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы. Хотя сообщается, что HEY2 играет потенциальную роль в онкогенезе, лежащий в основе механизм остается недостаточно изученным [14]. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований.

Заключение

У 180 жительниц Республики Татарстан, включенных в исследование, выявлены ассоциации полиморфизма rs13328928 гена HEY2 с риском развития гиперплазии эндометрия без атипии. Распространенность аллелей и генотипов полиморфизма rs13328928 гена HEY2 оказалась сопоставима с европейской.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (1):13–27.
2. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C., Young R. World Health Organisation classification of tumors of female reproductive organs, 4th edn. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2014, Press, Lyon France.
3. Reed S.D. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200(6): 6781-6786.
4. Ozdegirmenci O., Kayikcioglu F., Akgul M.A. et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011; 95(2): 497-502. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.009.
5. Коренная В.В., Масс Е.Е., Колода Ю.А., Полетова Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: новый взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2018;(26): 34-39. [Korennaaya V.V., Mass Ye.Ye., Koloda Yu.A., Poletova T.N. Hyperplastic Endometrial Processes: the New Approach to the Problem. *Effektivnaya farmakoterapiya. Effective pharmacotherapy.* 2018; (26): 34-39 (In Russ.)]

6. Royal College of Obstetrician and gynecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-Top Guideline No. 67: RCOG/BSGE Joint Guideline. 2016; February 11.

7. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012;19:562-571. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009.

8. Покуль Л.В. Чугунова Н.А., Оразов М.Р., Лебедева М.Г. Гиперпластические процессы женских репродуктивных органов: расширение возможностей диагностики и альтернативной терапии // Медицинский алфавит. 2018; 2(13): 45-51 [Pokul L.V., Chugunova N.A., Orazov M.R., Lebedeva M.N. Hyperplastic processes of female reproductive: broadening possibilities of diagnosis and alternative therapy. *Meditsinskii alfavit.* 2018;2(13):45-51. (In Russ.)]

9. Gallos I.D., Devey J., Ganesan R., Gupta J.K. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: a prospective cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2013;130(1): 58-63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.016.

10. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2019; 4: 66-72. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019; (4): 66-72 (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.

11. 1000 Genomes Project Phase 3, Ensembl 2019. Available at: <http://www.ensembl.org> (accessed September 2019).

12. O'Mara T.A., Glubb D.M., Amant F. et al. Identification of nine new susceptibility loci for endometrial cancer. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 3166. DOI: 10.1038/s41467-018-05427-7.

13. Jordan V.K., Rosenfeld J.A., Lalani S.R., Scott D.A. Duplication of HEY2 in cardiac and neurologic development. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2015; 167A(9). – P. 2145-2149. DOI: 10.1002/ajmg.a.37086.

14. Wang J. HEY2 acting as a co-repressor with smad3 and smad4 interferes with the response of TGF-beta in hepatocellular carcinoma. Wang J., Zhu B., Zhang Y. et al. *Am. J. Transl. Res.* 2019. 11(7). P.4367-4381.

ОЖИРЕНИЕ И ЖЕНСКОЕ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Дворянский С.А., Емельянова Д.И.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
(610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: Emelyanova.Darja@yandex.ru

Ожирение приобретает характер неинфекционной эпидемии. Самые частые причины смерти и потери нетрудоспособности связаны непосредственно с избыточной массой тела – это последствия атеросклероза и нарушений углеводного обмена. Каждая жировая клетка обладает гормональной активностью. На данный момент открыто более 300 метаболически активных веществ и гормонов, выделяемых адипоцитами. Влияние большинства из них на ткани, органы и метаболизм еще только предстоит изучить. Хорошо известны функции лептина, грелина, резистина. В акушерстве ожирение связано с повышенным риском преэклампсии, гестационного сахарного диабета, гестационной артериальной гипертензией, плацентарной недостаточностью и другими осложнениями. В гинекологической практике ановуляция, гипоменструальный синдром, климактерический синдром часто коррелируют с избытком жировой ткани. При этом ановуляция и избыточная масса тела составляют замкнутый круг патогенеза. При ожирении повышены риски развития рака репродуктивных органов. Лечение ожирения состоит из модификации образа жизни, медикаментозных методов и хирургического лечения. Подбор оптимальной контрацепции у женщин с ожирением имеет ряд сложностей. Комбинированные оральные контрацептивы могут быть назначены при отсутствии других факторов риска. Этинилэстрадиол может усилить инсулинорезистентность, однако метаболически нейтральный гестагенный компонент может нивелировать неблагоприятные эффекты эстрогена.

Ключевые слова: ожирение, репродуктивное здоровье, адипоцитокينات, ановуляция.

OBESITY AND FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH (LITERATURE REVIEW)

Dvorianskii S.A., Emelianova D.I.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112),
e-mail: Emelyanova.Darja@yandex.ru

Currently obesity is becoming a sort of non-infectious epidemic. Obesity and its consequences are the main causes of increasing morbidity and mortality in population. Every fat cell is characterized by hormonal activity. Fat cells secrete more than 300 hormone-like substances. The effects of most biologically active substances secreted by adipose tissue have to be studied in the future. The functions of leptin, ghrelin, resistin are well known. Obesity is often associated with an increased risk of pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus, gestational arterial hypertension, placental insufficiency and other complications. An anovulation, hypomenstrual syndrome, menopause syndrome are correlated with obesity. The risk of developing reproductive cancer is increased in patients with obesity. The treatment of obesity consists of lifestyle modifications, medical and surgical methods. The choice of adequate contraception in obese women is very difficult. Combined oral contraceptives can be prescribed in obese women. Ethinylestradiol may increase insulin resistance; Drospirenone (combined with contraceptives) is the most preferred progestin.

Keywords: obesity, reproductive health, adipocytokines, anovulation.

Ожирение – это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, рецидивирующий характер, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [1].

В настоящее время ожирение является важной медико-социальной проблемой, о чем объявила Американская медицинская ассоциация в 2013 г. [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения на основании анализа данных более 9 миллионов жителей 199 стран с 1980 по 2008 год, число лиц с избы-

точной массой тела возросло более чем в 2 раза [1, 2, 3, 4]. Таким образом, в настоящее время каждый третий житель планеты в возрасте старше 20 лет имеет избыточный вес, а каждый десятый – ожирение [3, 5]. В Российской Федерации 54% женщин имеют избыточный вес, в Соединенных Штатах Америки – 61%, в Китае – 15% [1, 3, 4, 5, 6]. Средний индекс массы тела* (ИМТ) в мире составляет 27,2 кг/м² [3, 5, 6]. Распространенность ожирения в репродуктивном периоде оценивают от 35% до 50%, в постменопаузе – до 75% [7, 8, 9], среди беременных – около 15% [4].

*ИМТ (А. Кетле, 1869) рассчитывается как частное массы тела в килограммах на квадрат роста в

метрах. Интерпретация результатов: 16 кг/м² и менее – выраженный дефицит массы тела, 16–18,5 кг/м² – дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/м² – норма, 25–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, 30–34,9 кг/м² – ожирение I степени, 35–39,9 кг/м² – ожирение II степени, ≥ 40 кг/м² – ожирение III степени (морбидное) [1].

Актуальность изучения медицинских аспектов ожирения не вызывает сомнений: самые частые причины смерти и потери нетрудоспособности связаны непосредственно с избыточной массой тела – это последствия атеросклероза и нарушений углеводного обмена [1, 3, 8, 10, 11]. Смертельно опасное сочетание ожирения и сахарного диабета (СД) II типа стало причиной образования нового термина – «metabesity» (The World Congress on Targeting Metabesity, Лондон, 30–31 октября 2017 г.). Большой вклад в заболеваемость населения вносят связанные с ожирением заболевания: жировая дистрофия печени, желчнокаменная болезнь, рак эндометрия, яичников и молочных желез, депрессивные расстройства [1, 6, 12, 13, 14, 15].

По данным всемирно известного исследования Nurses' Health Study (1976–1989 гг.), при ИМТ ≥ 25 кг/м² риск СД увеличивается в 5 раз, ≥ 35 кг/м² – в 93 раза. Фрамингемское исследование, изучающее влияние различных факторов на риск сердечно-сосудистых заболеваний и продолжающееся с 1948 г., показывает, что на каждые 4,5 кг лишнего веса систолическое артериальное давление увеличивается на 4,2 мм рт. ст.

Для акушеров-гинекологов интерес к теме ожирения обусловлен еще и тем, что избыточная масса тела является причиной нарушений репродуктивной функции [6, 7, 16]; с ожирением связаны такие синдромы, как метаболический, климактерический, поликистозных яичников, послеродовый нейроэндокринный и др. [3].

Жировая ткань – самая крупная система клеток, обладающих эндокринной функцией. На данный момент открыто более 300 метаболически активных веществ и гормонов, выделяемых жировыми клетками, – адипоцитокинов (лептин, резистин, адипонектин, ингибитор активатора плазминогена и др.) [3, 4, 5, 17]. Влияние большинства из них (вистафин, оментин, ретинол-связывающий белок, липокалин-2, химерин и т.д.) на отдельные функции и системы, в т.ч. репродуктивную, только предстоит изучить [3, 6]; как и роль макрофагов: установлено увеличение их количества при ожирении в прямой зависимости (чем больше вес, тем больше клеток), однако биологическое значение избытка макрофагов остается неясным [17].

Лептин увеличивает скорость липолиза, повышает тонус симпатической нервной системы, уменьшает содержание триглицеридов в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе, подавляет синтез и секрецию инсулина [2, 6]; усиливает чувство насыщения, уменьшает потребление пищи, вызывает снижение аппетита, однако избыток лептина приводит к инсулинорезистентности (ИР) и развитию СД II типа [2, 6]. Выявлено, что экзогенное введение лептина женщинам с его дефицитом приводит к увеличению концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола, росту количества доминантных фолликулов и объема яичников.

Резистин повышает скорость образования глюкозы печенью и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов [2, 6].

Адипонектин считается «защитником» организма от метаболических нарушений и ожирения [2]. Уровень адипонектина у больных с ожирением ниже, чем у лиц с нормальной массой тела [6], что отрицательно коррелирует с частотой ИР. Установлено, что адипонектин регулирует выработку гормонов гипофиза и ингибирует секрецию ЛГ [6], увеличивает синтез прогестерона и эстрадиола, также он обладает антиатеросклеротическим, противовоспалительным и антитромботическим действием [5].

Альдостерон, также синтезируемый жировыми клетками, способствует превращению преадипоцитов в адипоциты, формирует висцеральный тип ожирения [2].

Грелин ингибирует синтез стероидных гормонов путем воздействия на рецепторы гонадотропин-рилизинг гормона, обладает антиапоптотическим и пролиферативным действием на ткани яичника, регулирует созревание фолликулов [6], также может ингибировать пролиферацию клеток и предимплантационное развитие эмбриона [18].

Ожирение принято разделять на гиноидное (при котором жировая ткань избыточно откладывается в области бедер и ягодиц), андройдное (или абдоминально-висцеральное, характеризующееся накоплением жировой ткани в верхней части туловища и области живота) и смешанное (относительно равномерное распределение жировой ткани [1, 3]). Тип ожирения можно определить с помощью индекса «окружность талии (ОТ)/окружность бедер (ОБ)». Индекс ОТ/ОБ более 0,85 у женщин и более 0,95 у мужчин свидетельствует о формировании андройдного типа ожирения. Висцеральное ожирение имеет неблагоприятный прогноз течения, т.к. жировые клетки скелетных мышц и сальников обладают высокой метаболической активностью, повышают концентрацию протеинкиназы С и способствуют ИР [3, 4], которая развивается у 90% пациентов; оно связано с высоким риском обменных нарушений [4, 19]. Кроме того, висцеральное ожирение у женщин ассоциировано с худшими метаболическими результатами приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [3].

Влияние жировой ткани на репродукцию крайне многообразно. Отдельные авторы [3] указывают, что ожирение в период становления менструальной функции может привести к менархе в раннем возрасте с риском развития нарушений менструального цикла, ановуляции, синдрома поликистозных яичников. В репродуктивном возрасте при наличии ожирения в 5–6 раз чаще возникают нарушения цикла, хронические ановуляции, аномальные маточные кровотечения (частота которых достигает 14,3% [6]) [1, 6].

Избыток жировой ткани влечет за собой нарушение функции яичников [1, 3] и гипоменструальный синдром [7] (олигоменорея диагностируется у 21,4% женщин [6]), а бесплодие диагностируется при ожирении в 2 раза чаще, чем в популяции.

Ановуляция и избыточная масса тела составляют замкнутый круг патогенеза: избыточный инсулин связывается с рецепторами в яичниках, стимулирует синтез андрогенов, повышает чувствительность яичников к ЛГ. Со временем андрогены накапливаются и тормозят рост доминантного фолликула (ановуляция). Избыток яичниковых андрогенов приводит к отложению жира по мужскому типу [2, 3, 4].

Гиперинсулинемия вызывает гиперандрогению еще и за счет снижения концентрации гормон-связывающего полового стероида [2, 3, 4]. Имеется прямая зависимость: чем больше лишнего веса, тем сильнее выражена ИР и тем выше риск ановуляции [4].

Беременность у женщин с ожирением сопряжена с рядом рисков. Угрожающий самопроизвольный аборт выявляется у 81% женщин при ожирении на фоне артериальной гипертензии и/или СД II типа [4, 6], частота выкидышей повышена по сравнению с общепопуляционными значениями на 67% [17].

На поздних сроках беременности женщинам с избыточной массой тела чаще диагностируют преэклампсию [17]: по данным одних авторов [20] – в 2 раза, по другим данным – в 4 [4]. При ожирении повышен риск многоводия [3], также как и инфекций мочевыводящих путей [3], гестационная артериальная гипертензия возникает чаще в 7 раз [1, 20, 21], а гестационный СД – в 2 раза [20].

Установлено, что частота анемии беременных при повышенной массе тела не отличается от популяционного уровня [21].

Беременность на фоне ожирения сопровождается усилением перекисного окисления липидов в системе «мать – плацента – плод», что повышает риски досрочного самопроизвольного или искусственного родоразрешения [22]. Потребность в кесаревом сечении (независимо от показаний) повышена более чем в 2 раза [20]. Преждевременный разрыв плодных оболочек встречается в 2 раза чаще [20]. Ряд исследований [20] свидетельствует о повышенном в 2,5 раза риске преждевременных родов, другие авторы [21] не подтверждают подобных данных [21]. Послеродовые кровотечения встречаются у женщин с ожирением в 1,5 раза чаще [20], достигая показателя в 18% [4].

Универсальным механизмом осложнений беременности при ожирении является системная дисфункция эндотелия и протромботический эффект биологически активных веществ, выделяемых жировой тканью [4, 17, 23].

Дети, рожденные от матерей с ожирением, имеют высокий риск макросомии (в 6 раз чаще, чем в популяции [24]), врожденных пороков развития, нарушений вследствие плацентарной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома [1, 3]. При этом плацентарная недостаточность диагностируется у каждой второй беременной с ожирением [4, 17]. Установлено значительное снижение аминокислотной транспортно-концентрационной функции плаценты при ожирении, в особенности у тех, кто сам родился с низкой массой тела (теория внутриутробно программируемых заболеваний) [25]. У детей, рожденных от матерей с избыточной массой тела, риск иметь лишний вес в возрасте до 6 лет повышен более чем в 2 раза [26]. Они в 3 раза более склонны к метаболическому синдрому, чем сверстники [27, 28, 29]. При этом ожирение связано с негативными долговременными последствиями для ребенка: артериальная гипертензия, метаболический синдром, СД II типа [25].

Для снижения рисков возможных осложнений беременности и родов практически все авторы указывают на необходимость обязательной прегравидарной подготовки женщин с избыточной массой тела [3, 4].

Осложнения репродуктивной функции и ожирение взаимно утяжеляют негативное влияние на

психическое состояние женщин. У них чаще определяется неуверенность в себе в виде тревожности, склонности к критическому самоанализу, затруднений при принятии решений, недостаточной самостоятельности [1, 7]. Также для женщин с ожирением характерна аффективная неустойчивость (повышенная эмоциональная возбудимость и неуравновешенность) и социальная неадаптивность (нарушения социальной адаптации, снижение эмпатии и коммуникативных навыков) [1, 7]. Подобное взаимодействие генетических, эндокринно-обменных и психологических факторов ряд авторов называют «психонейроэндокринное расстройство» [7].

При ожирении повышены риски развития рака репродуктивных органов: риск рака эндометрия – на 30–34%, рака молочной железы – на 12–40% в зависимости от ИМТ (распространенность рака молочной железы среди женщин с ожирением – 9%) [6].

В настоящее время отдельно выделяют менопаузальный метаболический синдром как совокупность факторов: абдоминальное ожирение, ИР, гиперинсулинемия, дислипотеидемия и повышенное содержание факторов тромбообразования в крови [1]. Метаболический сердечно-сосудистый синдром встречается у 35–49% женщин в постменопаузе (исследование NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно увеличивается [1]. Менопаузальный метаболический синдром характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6–8 месяцев) и развитием абдоминального ожирения после наступления менопаузы [1]. Менопаузальный метаболический синдром – доказанный фактор снижения продолжительности жизни [1].

Согласно национальным клиническим рекомендациям [1] лечение ожирения включает немедикаментозную и медикаментозную терапию. Среди немедикаментозных методов лечения на первом месте стоит терапевтическая модификация образа жизни, важными компонентами которой являются диета со сниженной калорийностью, физическая активность, психотерапия и поведенческая терапия [1, 7].

Общепризнанным показанием к лекарственной терапии считается ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным типом ожирения, наследственной предрасположенностью к СД II типа и наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Известна эффективность сибутрамина (активирует серотониновые и адренергические пути на уровне центральной нервной системы) [1, 2], его комбинации с микрокристаллической целлюлозой [1, 2, 4, 7] и метформин [2]. Показано благоприятное влияние сибутрамина на восстановление менструального цикла [2, 4, 7]. Сибутрамин противопоказан лицам с заболеваниями сердца и сосудов [7].

Отмечен положительный эффект орлистата, препарата периферического действия; орлистат ингибирует желудочно-кишечные липазы, препятствуя всасыванию триглицеридов в кишечнике [1, 2]. Относится к безрецептурным препаратам [1].

Хирургическое лечение может проводиться при неэффективности консервативных мероприятий и ИМТ >40 кг/м² или ИМТ >35 кг/м² в сочетании с тяжелыми заболеваниями, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела [1].

Подбор контрацептивных средств женщинам с ожирением имеет ряд проблем. Согласно Националь-

ным медицинским критериям приемлемости методов контрацепции (Москва, 2012) ожирение относится к категории 1 (метод может быть использован без ограничений) для установок внутриматочной спирали, в т.ч. с левоноргестрелом. Прием КОК – категория 2 (преимущества превосходят теоретический или доказанный риск).

Требования к КОК, назначаемым женщинам с избыточной массой тела: метаболическая инертность, наличие дополнительных лечебных свойств, отсутствие влияния на синтез гормона, связывающего половые стероиды, антиандрогенное действие, безопасность в плане тромботических осложнений, дополнительные лечебные возможности при исходных метаболических нарушениях [3]. Максимально соответствуют требованиям микронизированные КОК с дроспиреноном [8, 19, 30]. Ряд авторов [30] отмечают возможность дроспиренона плавно (в течение 6–12 мес.) снижать вес [3, 8]. Снижение веса происходит за счет удаления из организма лишней жидкости, прямого подавления пролиферации адипоцитов, модификации пищевого поведения [3, 8]. Кроме того, дроспиренон по химической структуре сходен с эндогенным прогестероном, недостаточность которого часто сопровождается ожирением [8]. При этом дроспиренон показывает худшие результаты у женщин с висцеральным типом ожирения [3, 8].

Второй компонент КОК – этинилэстрадиол стимулирует синтез белков в печени, улучшает липидный спектр крови, увеличивает концентрацию гормона, связывающего половые стероиды, что является преимуществами для женщин с ожирением. В то же время этинилэстрадиол повышает секрецию инсулина [31] при снижении чувствительности тканей к нему, увеличивает секрецию желчи и активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что может усугубить имеющиеся при ожирении метаболические нарушения. Большинство авторов [8] считают, что нежелательные реакции этинилэстрадиола может уравновесить «правильный» гестагенный компонент либо прием средств только с прогестинами.

Вопросы ожирения актуальны для врача любой специальности: заболевание поражает все органы и системы. Постоянное повторение и обновление знаний позволит врачу грамотно вести пациенток с избыточной массой тела. В свою очередь комплаентность и совместная работа врача и пациента – залог победы над болезнью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации / Под ред. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. СПб; 2017. 164 с. [Shlyachto E.V., Nedogoda S.V., Conradi A.O. et al., editors. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases: National clinical guidelines. St. Petersburg; 2017. 164 p. (In Russ.)]
2. Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины // Акушерство и гинекология. 2016. №6. С.18-25. [Aganezova N.V.,

Aganezov S.S. Obesity and female reproductive health. *Obstetrics and gynecology*. 2016;6:18-25. (In Russ.)]

3. Подзолков А.В., Подзолкова Н.М., Деметьева В.А. Эндокринология избыточной массы тела и ожирения у женщин, нуждающихся в гормональной контрацепции // Status Praesens. 2014. №2(19). С.67-73. [Podzolkov A.V., Podzolkova N.M., Dement'eva V.A. Endocrinology of overweight in women with need hormone contraception. *Status Praesens*. 2014;2(19):67-73. (In Russ.)]

4. Савельева И.В., Баринов С.В. Метаболический синдром и беременность: о рисках и терапевтических возможностях // Status Praesens. 2015. №4(27). С.134-139. [Savel'eva I.V., Barinov S.V. Metabolic syndrome and pregnancy: about risks and therapeutics possibilities. *Status Praesens*. 2015;4(27):134-139. (In Russ.)]

5. Хромыев А.В., Макацария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия // Акушерство и гинекология. 2017. №10. С.27-33. [Hromylev A.V., Makatsariya A.D. Obesity, metabolic syndrome and thrombophilia. *Obstetrics and gynecology*. 2017;10:27-33. (In Russ.)]

6. Веджижева Э.Р., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. и др. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. 2017. №6. С.18-24. [Vedzizheva E.R., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Y.B. et al. About pathogenesis of reproductive disorders in obese women. *Obstetrics and gynecology*. 2017;6:18-24. (In Russ.)]

7. Белозерова С.А., Кобозева Л.Н. Коррекция нарушенной менструальной функции и невротических черт личности у женщин с алиментарным ожирением // Status Praesens. 2014. №4(21). С.81-85. [Belozerova S.A., Kobozeva L.N. Correction of impaired menstrual function and neurotic personality traits in women with obesity. *Status Praesens*. 2014;4(21):81-85. (In Russ.)]

8. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В. Метаболические преимущества КОК с дроспиреноном: выбор при избыточной массе тела. Нюансы. // Status Praesens. 2015. №2(25). С.104-110. [Podzolkova N.M., Sumyatina L.V. The metabolic benefits of combined oral contraceptives with Drosipirenone: the choice for overweight. *Status Praesens*. 2015;2(25):104-110. (In Russ.)]

9. Mednis S. World Health Organisation. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO, 2014. 280 p.

10. Janczura M., Bochenek G., Nowobilski R. et al. The relationship of Metabolic Syndrome with Stress, Coronary Heart Disease and Pulmonary Function – An Occupational Cohort-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(8). [PMID: 26274823]

11. Nsiah K., Shang V.O., Boateng K.A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in type II diabetes mellitus patients. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res*. 2015;5(2):133-138. [PMID: 26097823]

12. Varounis C., Loukianos S., Rallidis J. et al. Depressive symptomatology in patients with metabolic syndrome: A cross-sectional study of stable coronary artery disease patients. *Eur. J. Intern. Med*. 2015. [PMID: 26277354]

13. Almeda-Valdes P., Aguilar-Olivos N., Uribe M. et al. Common features of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2014;9(3):148-158. [PMID: 25514910]

14. Yogi-Morren D., Galloto R., Manroa P. et al. Duration of type II diabetes and very low density

lipoprotein levels are associated with cognitive dysfunction in metabolic syndrome. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2014. [DOI: 656341]

15. Onyewuenyi I.C., Muldoon M.F., Christie I.C. et al. Basal ganglia morphology links the metabolic syndrome and depressive symptoms. *Physiol. Behav.* 2014;123:214-222. [PMID: 24096008]

16. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 736 с. [Podzolkova N.M., Glazkova O.L. Symptom, syndrom, diagnost. Differentsialnaya diagnostika v ginekologii. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 736 p. (In Russ.)]

17. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н. и др. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением // *Акушерство и гинекология.* 2017. №10. С.12-18. [Shabanova N.B., Mataev S.I., Vasil'kova T.N. et al. The role of systematic inflammation in complications of pregnancy in women with obesity. *Obstetrics and gynecology.* 2017;10:12-18. (In Russ.)]

18. Roa J., Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014;397(1-2):4-14.

19. Кузнецова И.В., Набиева П.А. Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела // *Гинекология.* 2014. №1. С.49-53. [Kuznetsova I.V., Nabieva P.A. The advantages of using combined oral contraceptives with Drospirenone in «24+4» mode in teenagers with obesity. *Gynecology.* 2014;1:49-53. (In Russ.)]

20. Liu L., Hong Z., Zhang L. Associations of pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies. *Sci. Rep.* 2015;5. [PMID: 26242798]

21. Кохно Н.И. Нарушенное пищевое поведение: чем рискует беременная и каковы последствия для ребенка? // *Status Praesens.* 2015. №3(26). С.97-104. [Kohno N.I. Disturbed eating behavior: what the risk of pregnant women and consequences for baby? *Status Praesens.* 2015;3(26):97-104. (In Russ.)]

22. Malti N., Merzouk H., Merzouk S.A. et al. Oxidative stress and maternal obesity: Feto-placental unit interaction. *Placenta.* 2014;35(6):411-416. [DOI: 10.1016/j.placenta.2014.03.010. PMID: 24698544.]

23. Mierzynski R., Poniedzialek-Czajkowska E., Kimber-Trojnar Z. et al. Anticoagulant therapy in pregnant patients with metabolic syndrome: a review. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2014;15(1):47-63. [PMID: 24720594]

24. Yang S., Zhou A., Xiong C. et al. Parental Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Risk of Macrosomia: a Population-Based Case-Control Study in China. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2015;29(5):462-471. [DOI: 10.1111/ppe.12213. PMID: 26228295]

25. Башмакова Н.В., Цывьян П.В., Пестряева Л.А. Связь исходов беременности с метаболизмом аминокислот у плода и ожирением у матери // *Акушерство и гинекология.* 2016. №6. С.46-51. [Bashmakova N.V., Cuvyan P.V., Pestryaeva L.A. The relationship of pregnancy outcomes with amino acid metabolism in the fetus and obesity in women. *Obstetrics and gynecology.* 2016;6:46-51. (In Russ.)]

26. Guo L., Liu J., Ye R. et al. Gestational Weight Gain and Overweight in Children Aged 3-6 Years. *J. Epidemiol.* 2015;25(8):536-543. [DOI: 10.2188/jea.JE20140149. PMID: 26119288]

27. Mahizir D., Briffa J.F., Hryciw D.H. et al. Maternal Obesity in Females born small: Pregnancy complications and offspring disease risk. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;14. [DOI: 10.1002/mnfr.201500289. PMID: 26173914]

28. Tan H.C., Roberts J., Catov J. et al. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr. Diabetes.* 2015;16(6):419-426. [DOI: 10.1111/pedi.12273. PMID: 25800542].

29. Gaillard R., Steegers E.A., Duijts L. et al. Childhood cardiometabolic outcomes in maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension.* 2014;63(4):683-691. [DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02671. PMID: 24379180].

30. Кузнецова И.В., Диль В.В. Предменструальный синдром и нарушения пищевого поведения // *Акушерство и гинекология.* 2014. №11. С.63-73. [Kuznetsova I.V., Diehl V.V. Premenstrual syndrome and disturbed eating behavior. *Obstetrics and gynecology.* 2014;11:63-73. (In Russ.)]

31. Гормональная контрацепция: руководство / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 259 с. [Prilepskaya V.N., editor. Gormonalnaya kontratseptsya: Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 259 p. (In Russ.)]

УДК 616.216.1:616.316-008.8-07

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10090

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

^{1,2}Походенько-Чудакова И.О., ¹Сури́н А.В.

¹Учреждение образования Белорусский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии, Минск, Республика Беларусь (220116, г. Минск, пр-т. Дзержинского, 83), e-mail: ip-c@yandex.ru

²Белорусский Сотрудничающий Центр ЕАСМФС, Минск, Республика Беларусь (220017, г. Минск, ул. Кунцевщина, 22, каб. 433), e-mail: prof.irinapohodenko@mail.ru

Последние десятилетия ознаменованы значительным ростом доли исследований микрокристаллизации биологических сред организма.

Цель работы – на основании данных специальной литературы проанализировать имеющиеся сведения по исследованиям микрокристаллизации ротовой жидкости при заболеваниях верхнечелюстного синуса, определить нерешенные вопросы и возможные пути их решения.

Проанализирована специальная литература за последние 10-15 лет с данными об использовании теста микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов с заболеваниями верхнечелюстной пазухи.

В специальной литературе имеются работы, посвященные исследованию структур твердой фазы секрета слизистой оболочки полости носа пациентов с хроническим синуситом. Известны публикации, в которых представлены результаты исследований по морфологической картине раневого отделяемого. Есть работы, содержащие данные об изменениях микрокристаллизации ротовой жидкости при патологии верхнечелюстного синуса. В то же время в литературе нет результатов сравнительной оценки микрокристаллизации отделяемого из полости носа, интраоперационного раневого отделяемого и ротовой жидкости как для использования с прогностической целью, так и для оценки эффективности лечения. Выявление нерешенных вопросов в диагностике и прогнозировании на основании исследования микрокристаллизации ротовой жидкости при заболеваниях верхнечелюстной пазухи и определение путей их решения будут способствовать уменьшению числа хронических форм патологических процессов, сокращению общих сроков лечения и связанных с ним экономических затрат.

Ключевые слова: ротовая жидкость, микрокристаллизация, синусит верхнечелюстной пазухи.

THE STUDY OF MICROCRYSTALLIZATION OF ORAL FLUID IN DISEASES OF THE MAXILLARY SINUS. LITERATURE REVIEW

^{1,2}*Pokhoden'ko-Chudakova I.O.,¹Surin A.V.*

¹Belorussian State Medical University, Department of Osal Surgery, Minsk, Republic of Belarus (220116, Minsk, Dzerzhinsky Avenue, 83), e-mail: ip-c@yandex.ru

²Belorussian Collaborating Centre EACMFS, Minsk, Republic of Belarus (220017, Minsk, Kuntsevschina St., 22, office 433), e-mail: prof.irinapohodenko@mail.ru

The recent decades have been marked by significant breakthrough of micro-crystallization in research of biological environments of the human organism.

The purpose of the work is to analyze the available data on the studies of micro-crystallization of oral fluid in diseases of the maxillary sinus to determine the outstanding issues and possible solutions.

Specialized literature for the last 10-15 years with data on the use of micro-crystallization test of oral fluid in patients with diseases of the maxillary sinus was analyzed.

The literature review revealed works devoted to the study of the structures of the solid phase of the secretion of the nasal mucosa with patients with chronic sinusitis. There are certain publications in which the results of studies on the morphological picture of the wound discharge are presented. There are works containing data on changes in micro-crystallization of the oral fluid in the pathology of the maxillary sinus. At the same time, there aren't any obtainable results on comparative evaluation of micro-crystallization of nasal discharge, intraoperative wound discharge and oral fluid either for use with prognostic purpose, or to assess the effectiveness of treatment.

The identified problematic issues in the diagnosis and prognostication based on the study of micro-crystallization of oral fluid in diseases of the maxillary sinus and certain ways to solve them will help to reduce the number of chronic forms of pathological processes, length of treatment and associated expenditures.

Keywords: oral fluid, micro-crystallization, maxillary sinusitis.

Введение

Известно, что биологические жидкости организма достоверно отражают метаболические процессы, протекающие в клетках. Из чего следует, что указанные жидкостные среды также способны оказывать определенное и весьма значимое влияние на течение процессов, происходящих в клетке и организме в целом [1, 2, 3].

На текущий момент наиболее доступным и часто используемым методом является исследование состава биологических жидкостей (БЖ), как правило, крови [4, 5]. При этом следует подчеркнуть, что кровь, как и большинство других жидкостных сред организма (слезная жидкость, ликвор, «желудочный сок», желчь), может быть получена для исследования только путем применения инвазивных воздействий, требует специальных условий и навыков медицинско-

го персонала, что в значительной мере ограничивает периодичность выполнения подобных анализов. Ситуацию осложняет то, что инвазивные воздействия у определенного контингента пациентов могут провоцировать ряд тяжелых осложнений, например, бактериальный эндокардит [6, 7], а также способствовать распространению инфекционных поражений [8, 9].

С указанной точки зрения ротовая жидкость (РЖ) представляет собой оптимальный вариант БЖ организма для исследования, так как получение ее не связано с инвазивными манипуляциями, не требует специально оборудованных помещений, дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала. При необходимости получение данной БЖ для анализа может осуществляться требуемое число раз [10, 11].

В анналах специальной литературы имеется достаточно большое число работ, подчеркивающих

информативность показателей РЖ как при соматической [12], так и стоматологической патологии [13, 14], в том числе при хирургической патологии челюстно-лицевой области и шеи [15], включая синуситы [16].

Последние десятилетия ознаменованы значительным ростом доли исследований микрокристаллизации БЖ [17, 18]. Известно немало работ, посвященных данному вопросу, содержащих сведения об изменении микрокристаллизации биологических сред организма как при физиологических состояниях [19, 20], соматической патологии [21–23], так и при стоматологических заболеваниях [24–26], в том числе хирургического профиля [27, 28]. В ряде публикаций представлена оценка диагностической эффективности указанного теста [29, 30]. В периодических изданиях также имеются работы, в которых указано на возможность коррекции данного показателя [24, 31].

Несмотря на значительное внимание исследователей к указанному тесту ротовой жидкости и внушительную распространенность патологии верхнечелюстной пазухи (ВЧП) [32, 33], на текущий момент известны только единичные работы, посвященные результатам исследования микрокристаллизации при заболеваниях придаточных пазух носа [34], в том числе верхнечелюстного синуса [35].

Все перечисленные факты свидетельствуют об актуальности избранной темы и обосновывают необходимость проведения предпринятого исследования.

Цель работы – на основании данных специальной литературы проанализировать имеющиеся сведения по исследованиям микрокристаллизации ротовой жидкости при заболеваниях верхнечелюстного синуса, определить нерешенные вопросы и возможные пути их решения.

Проведен анализ доступной отечественной и зарубежной специальной литературы, включающей данные об использовании теста микрокристаллизации РЖ у пациентов с заболеваниями ВЧП на современном этапе.

В перечень анализируемых источников специальной литературы вошли: периодические издания за последние 10-15 лет, базовые руководства, монографии и статьи без срока давности. Для осуществления анализа применен описательный метод.

Известно, что аллергический ринит способен привести к развитию хронического синусита ВЧП [36, 37]. В периодической печати имеются работы, указывающие на изменение микрокристаллизации носового секрета у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в процессе проведения лечения [38]. В них указано, что формирование нового направления в медицине – диагностики и прогнозирования на основании данных морфологии биологических сред организма базируется на теории самоорганизации биосистем [34]. Строение фаций БЖ включает в себе интегрированную информацию обо всех имеющих в ней молекулярных взаимосвязях, которые особым образом систематизированы и представлены в структурах кристаллов в микроскопическом варианте, что позволяет косвенно судить о развитии и направленности течения патологического процесса, его изменениях под воздействием тех или иных лечебно-реабилитационных мероприятий [39, 40].

Хронический периодонтит зубов верхней челюсти достаточно часто представляет собой первопричину развития одонтогенного синусита ВЧП [41, 42].

Имеются исследования, в которых убедительно доказано, что патологический процесс, развивающийся в челюстно-лицевой области, в том числе в периапикальных тканях, неизбежно приводит к изменению структуры кристаллизации РЖ. С.Н. Шатохина, В.И. Самбулов (2016) отмечают, что это находит свое отражение как в качественных характеристиках, так и в количественных (морфометрических) данных [43]. Так, при хронических периодонтитах в качественном отношении определяется более четко выраженная пигментация в промежуточной зоне образца РЖ, присутствие «морщин», штриховых и трехлучевых «трещин» в краевой зоне. Кроме того, может иметь место более мелкая кристаллическая структура и присутствие угнетенных дендритов в центральном участке. По данным морфометрических исследований, размеры краевой зоны фации РЖ практически здоровых лиц в 1,34 раза больше, чем при хронических апикальных периодонтитах [44]. В то же самое время в источниках специальной информации отсутствуют результаты исследования микрокристаллизации ротовой жидкости при хроническом одонтогенном синусите, причиной развития которого явилась та или иная форма хронического апикального периодонтита.

В периодических изданиях имеются единичные работы, содержащие результаты исследований динамики микрокристаллизации РЖ после амбулаторных хирургических стоматологических вмешательств и в процессе применения для профилактики осложнений различных антисептических средств [45], а также диадинамической электростимуляции в кожной проекции акупунктурных точек и иглоукалывания [31]. Также отсутствуют сведения об изменении морфологической структуры РЖ в течение послеоперационного периода у пациентов, которым были выполнены операции, устраняющие очаг одонтогенной инфекции и одновременно сохраняющие «причинный» зуб. В периодической печати нами не встречено работ, представлявших данные по качественным и количественным изменениям микрокристаллизации РЖ после проведения стационарзамещающих оперативных вмешательств на ВЧП с последующим использованием в составе комплексного послеоперационного лечения электрорефлексотерапии.

В анналах специальной литературы имеются работы, содержащие результаты исследования структур твердой фазы секрета и надосадочной жидкости гомогената слизистой оболочки полости носа пациентов с хроническим риносинуситом [46]. При морфологическом исследовании указанных биологических сред были определены их морфотипы в норме и при различных формах заболевания, а также сделано заключение о том, что различие морфологических типов структур твердой фазы БЖ пациентов с хроническим гнойным риносинуситом, хроническим полипозным риносинуситом, вазомоторным ринитом доказывает различие патогенетических механизмов указанных нозологий [47].

Известны публикации, в которых представлены результаты исследований по морфологической картине раневого отделяемого [43, 48].

При этом в доступной отечественной и зарубежной специальной литературе отсутствуют сведения о результатах сравнительной оценки микрокристаллизации отделяемого из полости носа, интраоперационного раневого отделяемого и РЖ как для исполь-

зования с прогностической целью, так и для оценки эффективности лечения.

Каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности, убеждают в целесообразности проведения исследований в указанном направлении, доказывают актуальность избранной авторами темы и делают ее несомненной.

Заключение

Выявление в результате анализа специальной литературы нерешенных вопросов по разработке неинвазивных методов диагностики и прогнозирования на основании исследования микрокристаллизации ротовой жидкости при заболеваниях верхнечелюстной пазухи и определение путей их решения позволят уменьшить показатели заболеваемости, своевременно осуществлять диагностические мероприятия, что будет способствовать уменьшению числа хронических форм патологических процессов, сокращению общих сроков лечения и связанных с ним экономических затрат, а следовательно, иметь определенный социальный и экономический эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Бескаравайный П.М., Молчанов М.В., Сусликов А.В. и др. ЯМР-исследования биологических жидкостей человека для выявления патологий // Биомедицинская химия. 2015. Т.61. №1. С.141-149. [Beskaravajnyj P.M., Molchanov M.V., Suslikov A.V. et al. NMR studies of human biological fluids to detect pathologies. *Biomed. Chemistry*. 2015; 61(1):141-149. (In Russ.)]
2. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. и др. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Клиническая и лабораторная диагностика. 2017. Т.62. №4. С.204-210. [Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V. et al. The markers of damage of neurons and glia cerebrospinal liquor under meningitis. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(4):204-210. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210>.
3. Malicka B., Skoskiewicz-Malinowska K., Kaczmarek U. Salivary lactate dehydrogenase and aminotransferases in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(47):e5211. doi: 10.1097/MD.0000000000005211.
4. Павлова В.Ю. Возможности исследования показателей общего анализа крови на современных гематологических анализаторах // Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т.1. №1. С.98-108. [Pavlova V.Y. How to interpret complete blood count: using the possibilities of modern hematology analyzers *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina*. 2016; 1(1):98-108. (In Russ.)]
5. Henry E., Christensen R.D. Reference intervals in neonatal hematology. *Clin. Perinatol*. 2015; 42(3):483-497. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.005.
6. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Этиология инфекционного эндокардита в России

// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия (КМАХ). 2015. Т.17. №1. С.4-10. [Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V. et al. Etiology of infective Endocarditis in Russia. *Klinicheskaya microbiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2015; 17(1):4-10. (In Russ.)]

7. Buono A., Maloberti A., Bossi I.M. et al. Mycotic coronary aneurysms. *J. Cardiovasc. Med*. 2019; 20(1):10-15. doi: 10.2459/JCM.0000000000000734.

8. Ботова О.П. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди медицинских работников и больных неинфекционного стационара по результатам определения маркеров в сыворотках крови // Медицина и экология. 2014. №3. С.11-14. [Botova O.P. The prevalence of hepatitis B and C among health care providers and patients of non-infectious hospital according to the results of serum markers determination. *J. Med. and Ecology*, 2014; 3:11-14. (In Russ.)]

9. Дуда А.К., Бойко В.А., Агафонкина И.Н. и др. Вирусный гепатит С: современные возможности диагностики (клиническая лекция) // Актуальная инфектология. 2015. Т.9. №4. С.9-16. [Duda A.K., Boiko V.A., Agafonkina I.N. et al. Viral hepatitis C: modern diagnostics (Clinical lectures). *J. Actual Infectol*. 2015; 9(4):9-16. (In Russ.)]

10. Malon R.S., Sadir S., Balakrishnan M. et al. Saliva-based biosensors: non-invasive monitoring tool for clinical diagnostics. *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014:262-969. doi: 10.1155/2014/962903.

11. Kaczor-Urbanowicz K.E., Martin Carreras-Presas C., Aro K. et al. Saliva diagnostics – current views and directions. *Exp. Biol. Med.*, 2017; 242(5):459-472. doi: 10.1177/1535370216681550.

12. Мякишева Ю.В., Колсанов А.В., Власов М.Ю. и др. Неинвазивная диагностика состояния обменных процессов в организме: маркеры ротовой жидкости // Современные проблемы науки и образования. 2017. №5. С.14. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26739> (Дата обращения: 1.03.2018). [Mjakisheva Ju.V., Kolsanov A.V., Vlasov M.Ju. et al. Non-invasive diagnosis of metabolic processes in the body: markers of oral fluid. *Modern Probl. of Sci. and Educ*. 2017;5:14. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26739> (accessed 01.03.2019)].

13. Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Ломова А.С. Прогнозирование рецидивного течения кариеса зубов у беременных женщин лабораторным методом оценки активности антимикробного иммунитета ротовой жидкости / Кубанский научный медицинский вестник. 2015. Т.151. №2. С.131-136. [Prohodnaja V.A., Gajvoronskaja T.V., Lomova A.S. Prediction of recurrent currents of tooth decay among pregnant women laboratory method evaluation of antimicrobial activity of immunity oral liquid. *Kuban Sci. Med. Bull*. 2015; 151(2):131-136. (In Russ.)]

14. Paszynska E., Tyszkiewicz-Nwafor M., Slopian A. et al. Study of salivary and serum vaspin and total antioxidants in anorexia nervosa. *Clin. Oral. Investig*. 2018; 22(5):2837-2845. doi: 10.1007/s00784-018-2370-9.

15. Николенко В.Н., Козлов С.В., Кочурова Е.В. Диагностическая значимость исследования ротовой жидкости в онкологии // Опухоли головы и шеи. 2013. №1. С.39-42. [Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. Diagnostic abilities of the fluid in oncology. *Head and neck tumors (HNT)*. 2013; 1:39-42. (In Russ.)]

16. Кулапина О.И., Михайлова М.С. Изучение фармакокинетики цефуроксима по динамике его распределения в ротовой жидкости ротовой полости больных синуситами // Антибиотики и химиотерапия. 2014. №59. С.9-10. [Kulapina O.I., Mikhailova M.S. Study on pharmacokinetics of cefuroxime by dynamics of its distribution in oral fluid of patients with sinusitis. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2014; 59:9-10. (In Russ.)]
17. Катаманова Д.Л., Сатеева Т.П., Баличиева Д.В. и др. Кристаллография слюны как индикатор эффективности мази «Аль-Дерм-1» // Современные научные исследования и инновации. 2016. №3. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2016/03/64969>. (Дата обращения: 11.03.2019) [Katamanova D.L., Sateyeva T.P., Balichieva D.V. et al. Crystallography of saliva as an indicator of the effectiveness of ointment «Al-Derm-1». *Modern Sci. Res. and Innovat.* 2016; 3. Available at: <http://web.snauka.ru/issues/2016/03/64969>. (accessed 11.03.2019)]
18. Saelices L., Sievers S.A., Sawaya M.R. et al. Crystal structures of amyloidogenic segments of human transthyretin. *Protein Sci.* 2018; 27(7):1295-1303. doi: 10.1002/pro.3420.
19. Молвинских В.С., Белоконова Н.А., Еловицова Т.М. и др. Особенности микрокристаллизации ротовой жидкости у рабочих медеплавильного производства // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18. №2. С.84-87. [Molvinskikh V.S., Belokonova N.A., Elovikova T.M. et al. Features of microcrystallization of oral liquid at workers of copper-smelting production. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016; 18(2):84-87. (In Russ.)]
20. Виноградова Ю.Г., Бугаева А.А., Маловская Е.А. и др. Химические параметры слюны спортсменов разных групп // Вестник Омского университета. 2016. №4. С.75-79. [Vinogradova Ju.G., Bugaeva A.A., Malovskaja E.A. et al. Chemical parameters of saliva of athletes of different groups. *Vestnik Omskogo universiteta*. 2016; 4:75-79. (In Russ.)]
21. Шахиярова А.И., Шейко Е.А., Сергостьянц Г.З. и др. Особенности морфологической структуры сыворотки крови из легкого, пораженного злокачественной опухолью // Современные проблемы науки и образования. 2015. №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20596>. (Дата обращения: 18.03.2019). [Shahijarova A.I., Shejko E.A., Sergost'janc G.Z. et al. Features of morphological structure of blood serum from lung affected by malignant tumor. *Modern Probl. of Sci. and Educ.* 2015; 4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20596>. (accessed 18.03.2019)]
22. Мартусевич А.К., Шубина О.И., Краснова С.Ю. Комплексная оценка кристаллогенных свойств слюны человека // Медицинский альманах. 2018. Т.53. №2. С.54-56. [Martusevich A.K., Shubina O.I., Krasnova S.Ju. A comprehensive assessment of crystallogenic properties of saliva. *Medsinskii almanakh*. 2018; 53(2):54-56. (In Russ.)]
23. Gopalakrishnan N., Rajasekar D., Dhanapriya J. et al. Unusual cause of crystalline nephropathy. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2018; 29(2):462-465. doi: 10.4103/1319-2442.229280.
24. Те Е.А., Чашчина А.О. Влияние средств гигиены на микрокристаллизацию слюны // Институт стоматологии. 2015. №3. С.82-83. [Te E.A., Chashchina A.O. Influence of hygiene products on microcrystallization of saliva. *Institut stomatologii*. 2015; 3:82-83. (In Russ.)]
25. Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К., Переверзев В.С. Микрокристаллизация слюны и мочи у лиц, проходящих ортодонтическое лечение // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016. №3. С.56-59. [Soldatova L.N., Iordanishvili A.K., Pereverzev V.S. Microcrystallization of saliva and urine in persons undergoing orthodontic treatment. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2016; 3:56-59. (In Russ.)]
26. Мартусевич А.К., Симонова Ж.Г., Ковалева Л.К. Особенности кристаллогенных свойств смешанной слюны при коморбидной соматической патологии // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 30-летию Кировского ГМУ «Современные достижения стоматологии»; 12.04.2017; Киров. [Martusevich A.K., Simonova Zh.G., Kovaleva L.K. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennaya 30-letiyu Kirovskogo SMU «Sovremennye dostizheniya stomatologii»; 2017 Apr. 12; Kirov. (In Russ.)]
27. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Переверзев В.С. Характеристика микрокристаллизации смешанной слюны у взрослых людей, страдающих заболеваниями слюнных желез // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. Т.159. №4. С.71-75. [Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K., Pereverzev V.S. The characteristic of microcrystallization of the saliva at the adults having diseases of sialadens. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* 2016; 159(4):71-75. (In Russ.)]
28. Kim S.M., Eo M.Y., Cho Y.J. et al. Differential protein expression in the secretory fluids of maxillary sinusitis and maxillary retention cyst. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274(1):215-222. doi: 10.1007/s00405-016-4167-2.
29. Гармаш О.В., Рябоконт Е.Н., Гармаш Е.К. Подходы к использованию кристаллооптического метода исследования биологических жидкостей // Клиническая фармакология. 2014. Т.18. №4. С.34-37. [Garmash O.V., Ryabokon' Ye.N., Garmash Ye.K. Approaches for using of the crystal optic method in the study of biological fluids. *Clin. Pharm.* 2014; 18(4):34-37. (In Russ.)]
30. Анисимова И.В., Золотова Л.Ю., Ломиашвили Л.М. и др. Характеристика данных анкетирования, микрокристаллизации и лабораторных показателей ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем // Проблемы стоматологии. 2018. Т.14. №1. С.5-10. [Anisimova I.V., Zolotova L.Yu., Lomiashvili L.M. et al. The data characteristic of the questionnaire survey, microcrystallization and laboratory indicator of oral fluid in patients with lichen planus. *Act. Probl. in Dent.* 2018; 14(1):5-10. (In Russ.)] doi: 10.24411/2077-7566-2018-10001.
31. Игнатович А.П., Походенько-Чудакова И.О. Сравнительная оценка эффективности иглоукалывания и ДЭНС-терапии, применяемых для профилактики послеоперационных осложнений при вмешательствах в полости рта на основании показателя микрокристаллизации ротовой жидкости // Сборник трудов научно-практической конференции с международным участием «Паринские чтения – 2014. Интегративная медицина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии»; 10–11 апреля 2014;

- Минск. [Ignatovich A.P., Pokhoden'ko-Chudakova I.O. Comparative evaluation of the effectiveness of acupuncture and DENS-therapy used for the prevention of postoperative complications in oral interventions on the basis of microcrystallization index of oral fluid. Proc. of the Sci. and Pract. Conf. with Internat. Participat. «Parin readings – 2014. Integrative medicine in maxillofacial surgery and dentistry». 2014, Apr. 10–11; Minsk. (In Russ.)]
32. Иванова О.П., Вологина М.В., Онищенко Л.Ф. и др. Частота встречаемости объемных образований гайморовых пазух на томограммах челюстей // Современные проблемы науки и образования. 2017. №6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27295>. (Дата обращения: 31.08.2018) [Ivanova O.P., Vologina M.V., Onishchenko L.F. et al. The incidence of space-occupying lesions of the maxillary sinus on the CT images of the jaws. *Modern Probl. of Sci. and Educ.* 2017; 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27295> (accessed 31.08.2018)]
33. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 750 с. [Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Clinicheskaya rhinologiya*. Moscow: «Medical Information Agency». 2017. 750 p. (In Russ.)]
34. Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. и др. Методологические основы морфологического исследования биологических жидкостей слизистой оболочки верхних дыхательных путей (сообщение 2) // Российская оториноларингология. 2009. №6. С.46-50. [Zaharova G.P., Janov Ju.K., Shabalin V.V. et al. Methodological basis of morphological study of biological fluids of the mucous membrane of the upper respiratory tract (Post 2). *Rus. Otorhinolaryngology*. 2009; 6:46-50. (In Russ.)]
35. Походенько-Чудакова И.О., Кравченко В.О. Сопоставление прогностической эффективности индекса сдвига лейкоцитов крови и показателя микрокристаллизации ротовой жидкости у пациентов с острым одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи // 36. наук. праць з актуальних проблем медицини, стоматології, міжнарод. наук.-практ. конф. присвяч. пам'яті проф. В.П. Голика «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини»; 25 листопада 2016, Харків. [Pokhoden'ko-Chudakova I.O., Kravchenko V.O. Comparison of prognostic efficiency of blood leukocyte shift index and oral fluid microcrystallization index in patients with acute odontogenic sinusitis of the maxillary sinus. *Sci. works on topical issues of medicine, dentistry, international sci.-pract. conf. privac. in memory of prof. V.P. Golik. "Modern views on topical issues of theoretical, experimentally and practical medicine: collection"*. 2016, Nov. 25; Kharkiv. (In Russ.)]
36. Кочетков П.А., Фатьянова Е.И. Острый риносинусит: современные подходы к диагностике и лечению // Медицинский совет. 2017. №8. С.130-136. [Kochetkov P.A., Fatyanova E.I. Acute Rinosinusitis: actual approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskii sovet*. 2017; 8:130-136. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-130-136.
37. Marcus S., Roland L.T., DelGaudio J.M. et al. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2018; 4(1):13-17. doi: 10.1002/lio2.236.
38. Селезнев К.Г., Макни М., Окунь О.С. Динамика фаций носового секрета у больных сезонным аллергическим ринитом при лечении назонексом // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. 2011. №5. С.17-22. [Selezneva K.G., Makni M., Okun' O.S. Dynamics of nasal secretion facies in patients with seasonal allergic rhinitis in nasonex treatment. *J. of Ear, Nose and Throat Dis.* 2011; 5:17-22. (In Russ.)]
39. Максимов С.А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине // Бюллетень сибирской медицины. 2007. №4. С.80-85. [Maksimov S.A. Morphology of the solid phase of biological fluids as a diagnostic method in medicine. *Bull. of Siber. Med.* 2007; 4:80-85. (In Russ.)]
40. Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н., Аюкова А.К. Структурный анализ сыворотки крови при туберкулезе. Астрахань: Изд. отдел Астраханского гос. ун-та, 2010. 82с. [Ryzhkova O.A., Strel'cova E.N., Ajukova A.K. *Strukturnyi analiz syvorotki krovi pri tuberkuleze*: monograph. Astrakhan: Department of Astrakhan State University; 2010. 82p. (In Russ.)]
41. Яременко А.И., Матина В.Н., Суслов Д.Н. и др. Хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит: современное состояние проблемы (Обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №10-5. С.834-837. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7638>. (Дата обращения: 1.11.2018) [Jaremenko A.I., Matina V.N., Suslov D.N. et al. Chronic odontogenic maxillary sinusitis: current state of the problem (Literature review). *Intern. J. of Appl. and Fundam. Res.* 2015; 10-5:834-837. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7638> (accessed 01.11.2018)]
42. Жартыбаев Р.Н., Сметов Г.Г. Ранняя диагностика, лечение и профилактика одонтогенного верхнечелюстного синусита в стоматологических амбулаторных условиях. (Литературный обзор) // Вестник КазНМУ. 2016. №3. С.86-89. [Zhartybaev R.N., Smetov G.G. Early diagnosis, treatment and prevention of odontogenic maxillary sinusitis in dental outpatient basis. (Literature review). *Vestnik KazNMU*. 2016; 3:86-89. (In Russ.)]
43. Шахохина С.Н., Самбулов В.И. Структура неклоточных тканей организма и их значение в оториноларингологии // Альманах клинической медицины. 2016. Т.44. №7. С.857-865. [Shatohina S.N., Sambulov V.I. Structure of non-cellular tissues of the body and their importance in otorhinolaryngology. *Almanac of Clin. Med.* 2016; 44(7):857-865. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-857-865.
44. Соломатина Н.Н. Оценка кристаллограмм фаций ротовой жидкости при хроническом верхушечном периодонтите // Вестник Волг. ГМУ. 2011. Т.40. №4. С.46-49. [Solomatina N.N. Estimation of oral cavity facia crystallogram in chronic apical periodontitis. *Vestnik VolgSMU*. 2011; 40(4):46-49. (In Russ.)]
45. Игнатович А.П. Оценка эффективности лекарственных средств, используемых для подготовки к операциям в полости рта, по данным биофизического показателя ротовой жидкости // Сборник тезисов докладов 67-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины – 2013»; 17–19 апреля 2013. Минск. [Ignatovich A.P. Evaluation of the effectiveness of drugs used to prepare for oral surgery, according to the biophysical

index of oral fluid. Abstracts of the 67th Sci.-Pract. Conf. of Students and Young Sci. from the Internat. Comm. Partic. "Actual Probl. of Modern Medicine – 2013". 2013, Apr. 17–19; Minsk. (In Russ.)]

46. Волков А.Г., Добытко И.В. Кристаллография носового секрета у детей // Российская оториноларингология. 2008. Т.35. №4. С.61-65. [Volkov A.G., Dobytko I.V. Crystallography of nasal secretions in children. *Rus. Otorhinolaryngology*. 2008; 35(4):61-65. (In Russ.)]

47. Захарова Г.П., Тырнова Е.В., Шабалин В.В. и др. Морфологическое исследование биологической жидкости носовых полипов у больных хроническим полипозным риносинуситом // Российская оторино-

ларингология. 2006. Т.25. №6. С.3-6. [Zaharova G.P., Tyrnova E.V., Shabalin V.V. et al. Morphological study of nasal polyps biological fluid in patients with chronic polypous rhinosinusitis. *Rus. Otorhinolaryngology*. 2006; 25(6):3-6. (In Russ.)]

48. Кокарева С.А., Зенгер В.Г., Шатохина С.Н. и др. Прогностическое значение текстур раневого отделяемого при хирургических оториноларингологических вмешательствах // Российская ринология. 2002. №1. С.97-98. [Kokoreva S.A., Zenger V.G., Shatohina S.N. et al. Prognostic value of wound discharge textures in surgical otorhinolaryngological interventions. *Rossiiskaya rinologiya*. 2002; 1:97-98. (In Russ.)]

ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОГО ИНДЕКСА КОРОНАРНОГО КАЛЬЦИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У БЕССИМПТОМНОГО ПАЦИЕНТА С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н., Мальчикова С.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf5@kirovgma.ru

Влияние уровня артериального давления (АД) на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнения. Уровень АД, наряду с другими факторами риска (возраст, пол и т.д.), включен в современные шкалы оценки риска. Накопленные клинические данные подводят ученых к поиску новых неинвазивных маркеров оценки риска ССЗ.

Одним из индикаторов поражения коронарного русла является кальцификация коронарных сосудов. Неинвазивные методы визуализации позволяют обнаружить присутствие, оценить степень и клинические последствия атеросклеротического поражения сосуда. При проведении неконтрастной мульти-спиральной компьютерной томографии сердца подсчитывается индекс коронарной кальцификации (КИ). КИ является маркером атеросклеротического поражения, его величина тесно связана с риском развития последующих сердечно-сосудистых событий. Кроме того, КИ позволяет улучшить дискриминацию и реклассификацию пациентов, особенно при низком, среднем или промежуточном риске. У бессимптомных пациентов выявление коронарной кальцификации может оказать влияние на прогноз и тактику дальнейшего лечения.

Авторами представлено клиническое наблюдение роли высокого КИ в диагностике и выборе метода лечения ишемической болезни сердца. К моменту начала наблюдения пациентка имела установленный диагноз гипертонической болезни. Тяжелое поражение коронарного русла протекало бессимптомно. В ходе проведенного обследования был выявлен высокий КИ. Величина КИ была прямо связана с локализацией и тяжестью коронарного атеросклероза. Данное наблюдение доказывает необходимость исследования значения КИ в стратификации риска ССЗ, определении лечения.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск, субклинический атеросклероз, коронарная кальцификация.

IMPORTANCE OF HIGH CARDIAC CALCIUM SCORE IN DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN AN ASYMPTOMATIC PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Lobanova N.Yu., Chicherina E.N., Malchikova S.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf5@kirovgma.ru

The effect of elevated blood pressure on the development of cardiovascular diseases (CVD) is out of the question. Along with other risk factors (age, gender, etc.), blood pressure level is included in global CVD risk assessment. The current experience makes scientists to search for new non-invasive markers for CVD risk assessment.

Arterioosteogenesis is one of the signs of vascular pathologic disorder. Non-invasive imaging can detect atherosclerotic vascular disease, assess its severity and clinical consequences. Coronary artery calcium (CAC) is measured using non-contrast cardiac multispiral computed tomography. CAC is a marker of atherosclerotic vascular disease; its level is closely associated with the risk of development of cardiovascular events. In addition, CAC allows for discrimination and reclassification of patients, especially those who are at low, moderate or intermediate CVD risk. In asymptomatic patients, the detection of coronary artery calcification may effect the prognosis and further therapeutic approach.

The authors of the article present a clinical observation of the role of high CAC in the diagnosis of coronary heart disease and choice of treatment. By the time the observation began, the patient had been diagnosed arterial hypertension. Atherosclerotic vascular disease was asymptomatic. High CAC was detected during the investigation. High CAC was directly related to the location and severity of coronary atherosclerosis. This observation shows the necessity for further research on the importance of CAC in CVD risk assessment and management.

Keywords: hypertension, cardiovascular risk, subclinical atherosclerosis, coronary arterioosteogenesis.

В настоящее время существует четкое представление о том, что высокий уровень артериального давления (АД) является одним из ключевых факторов

сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. Лидирующие позиции сердечно-сосудистых заболеваний в структуре общей заболеваемости и смертности сохраня-

ются во всем мире [2]. В Российской Федерации, по статистическим данным 2016 года, уровень смертности населения от всех причин составил 1284,3 на 100 000 человек, из них смертность от болезней системы кровообращения – 616,4 на 100 000 человек, а смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 328,5 на 100 000 человек [3]. Уровень АД используется для оценки ССР в большинстве известных шкал (SCORE, Фремингемская шкала оценки риска и другие) [4–5]. Однако актуален вопрос дополнения используемых шкал оценки ССР новыми маркерами. К уже достаточно хорошо известным, неинвазивным маркерам ССР относят КИ [6–9]. КИ определяют при проведении мультиспиральной компьютерной томографии сердца. Величина КИ имеет безразмерные единицы и оценивается по методике, предложенной А. Agatston [10]. Чаще всего используют следующую градацию степени коронарного кальциноза: нулевая КИ = 0, низкая КИ от 1 до 10 ед., умеренная КИ от 11 до 100 ед., средняя КИ от 101 до 400 ед., высокая КИ > 400 ед. Величина КИ > 400 ед. свидетельствует о том, что вероятность обструктивного поражения как минимум одного коронарного сосуда составляет 90%, а также об очень высоком риске наличия ишемии миокарда [11]. Тем не менее вклад КИ в стратификацию ССР является предметом обсуждения [12]. Если определение КИ у пациентов с установленным диагнозом ИБС часто используется в мировой практике, то его роль у бессимптомных пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска является предметом дискуссии [12–13]. Представляем собственное клиническое наблюдение значимости высокого КИ в диагностике и лечении бессимптомной ИБС у пациентки с гипертонической болезнью.

Пациентка Б. 57 лет обратилась в клинику Кировского государственного медицинского университета 8.05.2019 с жалобами на головные боли в височных и затылочной областях. Боли сопровождались тошнотой, шумом в голове, общей слабостью, недомоганием. Периодически испытывала дискомфорт за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, при волнении, длительностью до 15 минут, купировался самостоятельно. Из анамнеза: повышение АД в течение последних 5 лет, однако гипотензивные препараты постоянно не принимала. АД максимальное 150/90 мм рт. ст., обычное АД 130/80 мм рт. ст. Сопутствующие заболевания: диффузно-узловой зоб (принимает левотироксин). Гиперхолестеринемия (по амбулаторной карте уровень ХС – 6 ммоль/л). Наследственность не отягощена. Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Объективно: телосложение нормостеническое. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Тургор сохранен. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Суставы не изменены. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 17 в минуту. Границы сердца: левая – по левой среднеключичной линии, правая – правый край грудины, верхняя – III ребро. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 70 в мин. Шумы не выслушиваются. АД на правой руке 150/90 мм рт. ст. АД на левой руке 155/90 мм рт. ст. Пульсация на периферических артериях конечностей сохранена, симметрична. Пульс

ритмичный, нормального наполнения и напряжения. При аускультации шумов над почечными и сонными артериями нет. Язык чистый, влажный. Зев чистый. Миндалины обычные. Живот нормальной формы, мягкий, при пальпации безболезненный, мышечная защита не выражена. Печень не увеличена, безболезненна, размеры по Курлову 9x8x7 см. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, область их безболезненна. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Стул не нарушен. Мочеиспускание нормальное. Периферических отеков нет. Индекс массы тела 28 кг/м², окружность талии 88 см. Риск по SCORE 3%. Предстесовая вероятность ИБС – 20% (согласно рекомендациям ESC, 2019 – 6%).

Диагноз предварительный: гипертоническая болезнь II (?) стадии, I степень повышения АД, группа риска II (умеренный)? Сердечная недостаточность (СН) с (неуточненной) фракцией выброса (ФВ) I стадии. ФК I. Диффузно-узловой зоб, эутиреоз, медикаментозная компенсация.

Лабораторные данные. Общий анализ мочи: белок 0,06 г/л; лейкоциты 0-1-2 в поле зрения; эритроциты – 2 в поле зрения, слизь ++; бактерии + в 1 мл. Биохимический анализ крови: креатинин 75 мкмоль/л; мочевая кислота 252 мкмоль/л; холестерин общий (ОХС) 5,81 ммоль/л; холестерин липопротеины высокой плотности (ХС ЛВП) 0,91 ммоль/л; триглицериды (ТГ) 3,25 ммоль/л; холестерин липопротеины низкой плотности (ХС ЛНП) 3,97 ммоль/л; глюкоза из венозной крови 5,01 ммоль/л; АЛТ 13,9 ед./л; АСТ 20,2 ед./л; скорость клубочковой фильтрации 77 мл/мин. Анализ мочи на микроальбуминурию 13 мг/л. Клинический анализ крови: эритроциты 4,5x10¹²/л; гемоглобин 130 г/л; тромбоциты 362x10⁹/л; СОЭ 14 мм/час; лейкоциты 10,2x10⁹/л.

Электrokардиография: синусовый ритм с ЧСС 71 уд./мин. Горизонтальная электрическая ось. Проводимость и реполяризация не нарушены.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 66 уд./мин., брадикардия днем, ригидный ритм, SDNN – 107 мс, min ЧСС 53 уд./мин. (22:20), max ЧСС 100 уд./мин. (06:41); ЧСС средняя днем 68 уд./мин.; ночью 63 уд./мин., нарушений проводимости не выявлено, нарушения ритма в виде наджелудочковой экстрасистолии: одиночных экстрасистол – 6, парных – 2; транзиторные изменения ST не выявлены.

Суточное мониторирование артериального давления. Динамика АД характерна для стабильной систолической и транзиторной диастолической артериальной гипертензии в ночные часы; снижение систолического АД ночью недостаточное; вариабельность систолического и диастолического АД в течение суток в пределах нормы; пульсовое давление в пределах нормы; максимальное АД ночью – 131/86 мм рт. ст. в 02:46.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) с цветным доплеровским картированием кровотока: атеросклеротические изменения БЦА гемодинамически незначимые: атеросклеротическая бляшка (АСБ) в бифуркации левой общей сонной артерии (ОСА) (площадь стеноза 18%), АСБ в бифуркации правой ОСА (площадь стеноза 16%).

Эхокардиография: аорта: стенки уплотнены умеренно. Аортальный клапан: створки уплотнены умеренно, преимущественно по краям, движение не ограничено, раскрытие 16 мм. Митральный клапан:

створки уплотнены умеренно, преимущественно по краям, движения правильные, раскрытие створок 25 мм. VmaxЛП – 32 мл; VmaxЛП/BSA – 20 мл/м²; МЖП – 11 мм; ЗСЛЖ – 10 мм; КДДЛЖ – 43 мм; КДО ЛЖ – 81 мл; ИКДО ЛЖ – 50 мл/м²; КСО ЛЖ – 22 мл; УО ЛЖ – 59 мл; ФВ (Teichholz) – 73%; ФВ (Simpson) – 68%; ММЛЖ – 186 г; индекс ММЛЖ (масса ЛЖ/BSA) – 115 г/м²; ИОТС – 0,47; индекс ММЛЖ (масса ЛЖ/рост^{2,7}) – 61 г/м^{2,7}. Допплерэхокардиография: на аортальном клапане: регургитация – 0, Vmax – 1,35 м/с, PGmax – 7,28 мм. рт. ст.; на митральном клапане: регургитация – I ст., VmaxPeak E – 0,56 м/с, A – 0,87 мс, E/A – 0,64, Edec. – 163 мс, e' ср. – 0,12 мс, E/e' – 4,74, ВИВРЛЖ – 74 мс; на трикуспидальном клапане: регургитация – I ст., VmaxPeak E – 1,58 м/с, систолическое давление в ЛА – 15 мм. рт. ст.; на клапане легочной артерии: регургитация – I ст.; диаметр ствола ЛА – 20 мм. Нижняя полая вена – 13 мм, коллабирует адекватно – более 50%. Заключение: концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Склероз аорты и ИКС.

Лодыжечно-плечевой индекс: справа = 0,93, слева = 0,93.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца: коронарный атеросклероз, КИ = 1248 ед. (передняя межжелудочковая артерия (ПМЖВ) = 461 ед., правая коронарная артерия (ПКА) = 247 ед., задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) = 540 ед. Представлено на рисунке 1.

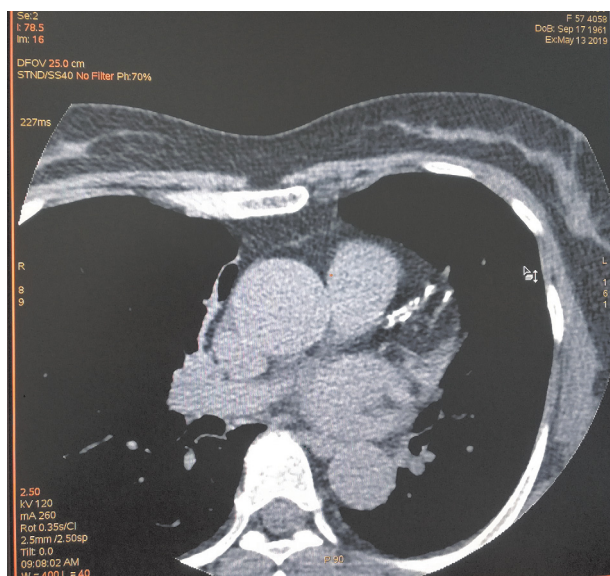


Рис. 1. МСКТ сердца

Определение КИ по методу А. Agatston. Коронарный атеросклероз, суммарный КИ = 1248 ед.

Диагноз после проведенного обследования и лечения: гипертоническая болезнь II стадии, I степень повышения АД, достигнуто целевое АД, группа риска 3 (высокая). Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Бессимптомный коронарный атеросклероз. СН с ФВ (68%, по данным эхокардиографии от 13.05.2019), I стадия. ФК I. Суммарный кардиоваскулярный риск высокий.

Сопутствующий диагноз: диффузно-узловой зоб, эутиреоз, медикаментозная компенсация. Атеросклероз БЦА, гемодинамически незначимый. Гиперхолестеринемия Бессимптомная лейкоцитурия. Избыточная масса тела.

В связи с высокой степенью коронарного кальциноза рекомендовано проведение коронароангиографии. Пациентка была переведена в Кировскую областную клиническую больницу 17.05.2019, где находилась в кардиохирургическом отделении до 29.05.2019. Коронароангиография – стеноз ПМЖВ в проксимальной трети более 50%, стеноз диагональной артерии (ДА) в средней трети 75% (D 2 мм), стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в дистальной трети более 75%, правый тип коронарного кровотока. 21.05.2019 проведено маммарно-коронарное шунтирование (МКШ) ПМЖВ. Аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ) ЗМЖВ, ДА в условиях гипотермической перфузии и фармакоолодовой кардиоopleгии (3 шунта). Диагноз после операции: ИБС. Состояние после МКШ ПМЖВ, аутовенозного АКШ ЗМЖВ, ДА (3 шунта) от 21.05.2019. Гипертоническая болезнь III стадии, I степень повышения АД, гипотония, группа риска 4 (очень высокая). СН с ФВ (63%, по данным ЭХОКГ от 21.05.2019), I стадия ФК I. Диффузно-узловой зоб, эутиреоз, медикаментозная компенсация. Гиперхолестеринемия. Избыточная масса тела. Послеоперационная железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Течение послеоперационного периода гладкое.

29.05.2019 переведена в клинику Кировского ГМУ для прохождения стационарного этапа реабилитации. Динамика положительная, даны рекомендации для амбулаторного этапа реабилитации, лечения и наблюдения по месту жительства.

Представленный случай из практики доказывает необходимость оценки новых маркеров риска среди бессимптомных пациентов. Дальнейшие исследования КИ и его роли в оценке степени тяжести коронарного кальциноза, стратификации ССР могут способствовать раннему выявлению, предупреждению острых коронарных событий и своевременному хирургическому лечению пациентов без классических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Синцова С.В., Аксёнова А.А., Кулясова О.В., Пармон Т.В. Анализ суточного мониторинга артериального давления у работников РЖД с диагнозом гипертоническая болезнь // Вятский медицинский вестник. 2019. № 1(61). С. 35-38 [Sintsova S.V., Aksyonova A.A., Kulyasova O.V., Parmon T.V. Analysis of ambulatory blood pressure monitoring in railway employees who have the diagnosis of hypertension. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019;1(61):35-38. (In Russ.)]
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;385(9963):117-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
3. Здоровоохранение в России. 2017: Стат. сб./ Росстат. – М., 2017. – 170 с. [Zdravookhraneniye v Rossii. 2017: Stat. sb./ Rosstat. – M., 2017. – 170 s. (In Russ.)].

4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016, Aug. 1;37(29):2315-2381. [https://doi:10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106).
5. Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов. J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R.S. Blumenthal. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 381–390. [Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R. BLUMENTHAL SCREENING FOR CARDIOVASCULAR RISK IN ASYMPTOMATIC PATIENTS. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(3):381-390. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-3-381-390>.
6. Valenti V., O' Hartaigh B., Heo R., Schulman-Marcus J., Cho I., Kalra D.K., Truong Q.A., Giambrone A.E., Gransar H., Callister T.Q., Shaw L.J., Lin F.Y., Chang H.J., Sciarretta S., Min J.K. Long-term Prognosis for Individuals with Hypertension Undergoing Coronary Artery Calcium Scoring. *Int. J. Cardiol.* 2015, May 6; 187: 534–540. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.060>
7. Cho I., Chang H-J., O' Hartaigh B. et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes InteRnational Multicenter (CONFIRM) Study. *Eur. Heart J.* 2015;36(8):501-508. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu358>.
8. Deseive S., Shaw L.J., Min J.K. et al. Improved 5-year prediction of all-cause mortality by coronary CT angiography applying the CONFIRM score. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging.* 2017; 18(3):286-293. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jew195>.
9. Nasir K., Rubin J., Blaha M.J., Shaw L.J., Blankstein R., Rivera J.J., Khan A.N., Berman D., Raggi P., Callister T., Rumberger J.A., Min J., Jones S.R., Blumenthal R.S., Budoff M.J. Interplay of coronary artery calcification and traditional risk factors for the prediction of all-cause mortality in asymptomatic individuals. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012, Jul.; 5(4):467-73. [https://doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.964528](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.964528).
10. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15:827–32.
11. Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Пипия Х.Г., Рагино Ю.И., Федорова Е.Л. Кальциноз сердца и сосудов. Актуальность проблемы. Современные возможности визуализации. // Вестник новых медицинских технологий – 2011 – Т. XVIII, № 3 – С. 86. [Tsygankova O.V., Bondareva Z.G., Pipiya Kh.G., Ragino Yu.I., Fedorova E.L. Kal'tsinoz serdtsa i sosudov. Aktual'nost' problemy. Sovremennyye vozmozhnosti vizualizatsii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;3(18):86(In Russ.)].
12. Чичерина Е.Н., Лобанова Н.Ю. Роль индекса коронарного кальция в диагностике субклинического атеросклероза коронарных артерий у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска. Профилактическая медицина. 2019;22(3):101-106. [Chicherina E.N., Lobanova N.Yu. Role of coronary artery calcium scores in the diagnosis of subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(3):101-106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed201922031101>
13. François Mach, Colin Baigent, Alberico L. Catapano, Konstantinos C. Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M. John Chapman, Guy G. De Backer, Victoria Delgado, Brian A. Ference, Ian M. Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R. Pedersen, Gabriele Riccardi, Dimitrios J. Richter, Marc S. Sabatine, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglu, Olov Wiklund, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, ehz455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

УДК 616.995.122-06-089-053.2

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10092

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОПИСТОРХОЗА У РЕБЕНКА. МЕДИЦИНСКОЕ СОДРУЖЕСТВО ПЕДИАТРА, ИНФЕКЦИОНИСТА И ДЕТСКОГО ХИРУРГА

^{1,2}Хорошева Е.Ю., ²Бекина Д.Д., ²Горохова Н.Е., ²Серокурова Е.В., ³Чевжик В.П., ³Арабская Е.А.

¹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: dr.khorosheva@gmail.com

²ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55)

³ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75)

Несмотря на значительное снижение заболеваемости описторхозом в Тюменской области, до сих пор встречаются случаи суперинвазии данным гельминтозом с осложненным течением заболевания, в том числе хирургического характера. В клинической практике это вызывает сложности в определении тактики терапии.

В статье приводится описание клинического случая осложненного течения описторхоза у ребенка, потребовавшее коллегиального подхода к лечебной тактике, в том числе хирургической. Подчеркивается важность динамической оценки клинико-инструментальных показателей после проведения комбинированной терапии.

В каждом клиническом случае осложненного течения описторхоза выбор лечебной тактики требует коллегиального подхода.

Ключевые слова: описторхоз, дети, хирургические осложнения глистной инвазии.

A CLINICAL CASE OF OPISTHORCHIASIS IN A CHILD. A MEDICAL COLLABORATION OF A PEDIATRICIAN, INFECTIOUS DISEASE SPECIALIST AND PEDIATRIC SURGEON

^{1,2}Khorosheva E. Yu., ²Bekina D.D., ²Gorokhova N.E., ²Serokurova E.V., ³Chevjik V.P., ³Arabskaya E.A.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: dr.khorosheva@gmail.com

²Regional Clinical Hospital No 1, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Kotovsky St., 55)

³Regional Clinical Hospital No 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikayte St., 75)

In spite of a significant decrease in the incidence of opisthorchiasis in Tyumen region, there are still some cases of superinvasion with the helminthiasis. This complicates the course of the disease sometimes leading to requirement of surgical intervention. In clinical practice, this causes difficulties in determining the appropriate modality of therapy.

This article describes a clinical case of a complicated course of opisthorchiasis in a child. Management required a multi-specialty involvement to come to a therapeutic intervention which included surgery. The importance of the dynamic assessment of laboratory data, imaging and procedural data after a combinatory therapy has been completed.

Every clinical case of complicated opisthorchiasis requires a multi-specialty involvement to choose an individual appropriate treatment method.

Keywords: opisthorchiasis, children, surgical complications of helminthiasis.

Актуальность

Описторхоз – зоонозный биогельминтоз, вызываемый трематодами *Opisthorchis felinus* (двуустка кошачья, двуустка сибирская) и *Opisthorchis viverrini*, характеризующийся хроническим течением и преимущественным поражением гепатопанкреатобилиарной системы. Особенности ландшафта и гидрологического режима рек Тюменской области создают оптимальные условия для существования моллюсков рода *Codiella* и рыб семейства карповых, играющих основную роль в распространении описторхоза. Речная сеть Тюменской области принадлежит Обь-Иртышскому бассейну, являющемуся самым крупным очагом описторхоза в мире [1].

Динамика эпидемиологических показателей по описторхозу среди населения Тюменской области за период 2000–2018 гг. имеет четкую тенденцию к снижению заболеваемости (с 364 до 98,8 на 100 тысяч взрослого населения). Заболеваемость описторхозом у детей снизилась в 10,5 раза за 18 лет (с 360,8 до 34,2 на 100 тысяч детского населения) [2]. При выявлении описторхоза показана дегельминтизация, которая с учетом возраста, токсичности препарата, возможных побочных эффектов проводится в условиях детского стационара. Несмотря на эпидемиологические успехи по снижению заболеваемости описторхозом на территории Тюменской области, сохраняются очаги групповой заболеваемости. Отсутствие настороженности населения, несоблюдение правил приготовления рыбных блюд, отсутствие приверженности к терапии пациентов на территориях с повышенной заболеваемостью предрасполагают к суперинвазии и осложненному течению описторхоза.

Клиническое наблюдение

Мальчик 16 лет, заболел остро с появления боли в животе, которая имела тенденцию к усилению и постоянству в течение суток, на вторые-третьи сутки присоединился кожный зуд, на 4-е сутки мальчик и родители отметили наличие желтушного окрашивания кожных покровов слизистых. Интенсивность желтухи и зуда прогрессивно нарастала, что на 10-е сутки стало причиной обращения за медицинской помощью в стационар по месту жительства с жалобами на желтушное окрашивание кожных покровов, выраженную колющую боль в правом подреберье, тошноту, двукратную рвоту, инверсию сна. Осмотрен педиатром, проведено обследование. Биохимическое исследование крови: общий билирубин – 268,5 мкмоль/л за счет непрямой фракции, повышение трансаминаз АСТ 78 ед./л (2 нормы), АЛТ 130 ед./л (9 норм), по результатам общего анализа крови – показатели в пределах нормы, инструментальные исследования – ультразвуковое исследование брюшной полости: гепатоспленомегалия, эхо-признаки хронического холецистохолангита; фиброгастродуоденоскопия – хронический поверхностный гастрит; исключены вирусные гепатиты А, В, С, Е, иерсиниоз, ВИЧ.

Предварительный диагноз: неуточненная желтуха. Хронический холецистохолангит. В лечение урсодезоксихолиевые кислоты (УДХК), панкреатин, папаверин, ингибиторы протонной помпы, инфузионная терапия в течение 2 суток – без эффекта, ребенок консультирован специалистом центра медицины катастроф, переведен в детское отделение областной больницы.

Эпидемиологический анамнез: контакта с острыми инфекционными больными не было. Вирус-

ные гепатиты, ВИЧ в семье отрицает. Половой жизнью не живет.

Мама – хронический описторхоз, дегельминтизирована, повторно инвазирована. Рыбу семейства карповых употребляет.

Анамнез заболевания: 2 года назад диагностирован описторхоз амбулаторно. Госпитализирован для дегельминтизации, от терапии отказался!

Объективно: состояние средней степени тяжести, обусловлено цитолитическим, холестатическим,

болевым абдоминальным синдромом, выраженным зудом кожных покровов, особенно в ночные часы. Сознание ясное, инверсия сна. Питание удовлетворительное СДС ИМТ=14,5. ПЖК развита умеренно, распределена равномерно. Кожные покровы иктеричные, с зеленоватым оттенком, выраженная иктеричность склер, выраженная сухость кожных покровов, на бедрах фолликулит (множественные экскориации), до скальпированных ран под геморрагическими корочками (рис. 1).



Рис. 1. Иктеричность кожных покровов, склер, экскориации, до скальпированных ран под геморрагическими корочками

Респираторных нарушений нет. Тоны сердца ясные, брадиаритмия 53–58 в мин., АД 110/70 мм рт. ст. Живот доступен пальпации во всех областях, гепатомегалия +3–4 см, спленомегалия +2 см из-под края реберной дуги. Выраженная болезненность при пальпации в правом подреберье. Перитонеальные симптомы отрицательные. Стул ахоличный, гиперпигментация мочи.

При инструментальном исследовании – компьютерная томография органов брюшной полости: Печень увеличена: 19х9х15 см, контуры ровные, чет-

кие, структура паренхимы однородная, без очаговых изменений. Желчный пузырь (42х32х91 мм) значительно увеличен, стенки 5–8 мм, имеется два перегиба: в области дна, с пристеночным рентгеноконтрастным конкрементом до 15х2 мм в области шейки, на уровне пузырного протока определяется крупный рентгеноконтрастный конкремент округлой формы, до 10 мм в диаметре. Отмечается утолщение стенок холедоха, просвет его не расширен. Внутривенные протоки не расширены (рис. 2).

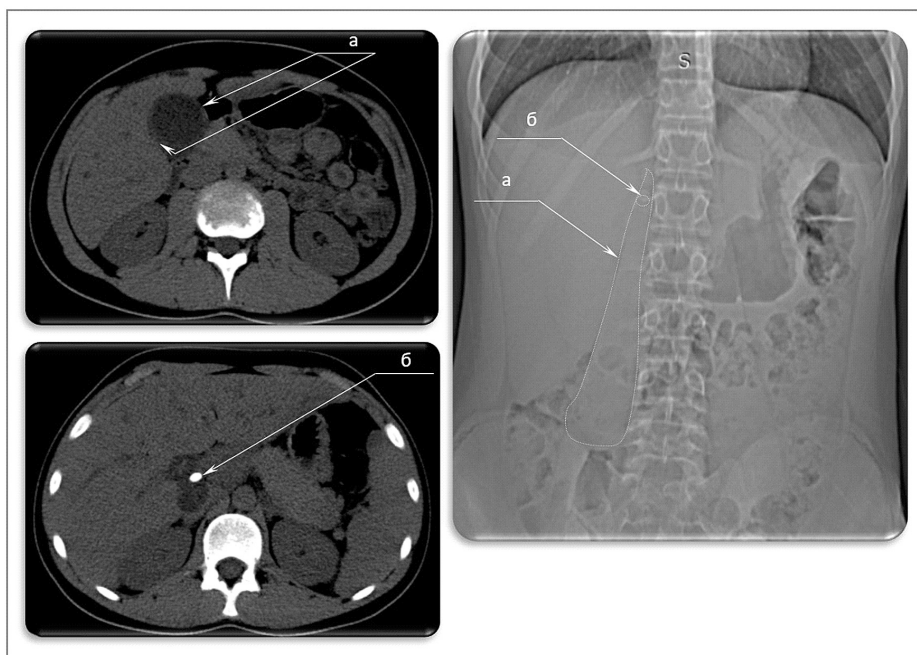


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости: а) увеличенный желчный пузырь с утолщенными стенками; б) конкремент в шейке желчного пузыря

Фиброгастродуоденоскопия – большой дуоденальный сосочек расположен типично, цилиндрической формы, 6х5 мм. Устье до 1 мм, порционно выде-

ляется желчь. Лабораторные исследования на момент госпитализации в областную больницу (табл. 1).

Данные лабораторных исследований на момент госпитализации в областную больницу

| Биохимический анализ крови | | | |
|---|---|---------------------|---------------|
| Анализируемый показатель | Результат | Ед. изм. | Пределы |
| Щелочная фосфатаза | 803 | ед./л | 64,0 – 645,0 |
| Лактатдегидрогеназа | 1015 | ед./л | 195,0 – 450,0 |
| Билирубин общий | 317,4 | мкмоль/л | 0 – 24,4 |
| АЛТ | 126,8 | ед./л | 0,0 – 33,0 |
| АСТ | 86,1 | ед./л | 0,0 – 40,0 |
| ИФА сыворотки крови | | | |
| Антитела к возбудителям описторхоза IgM | 3.049 положительный КП=13,0 (ОПКрит=0,234) | | отриц. |
| Кал на я/г (копроовоскопия) | | | |
| <i>Opisthorchis felineus</i> | обнаружены | | отриц. |
| ОАК | | | |
| Лейкоциты (WBC) | 7,42 | 10 ⁹ /л | 4 – 8 |
| Эритроциты (RBC) | 4,65 | 10 ¹² /л | 3,8 – 5,5 |
| Гемоглобин (HGB) | 133 | г/л | 120 – 168 |
| Эозинофилы | 23 | % | 2 – 5 |
| СОЭ | 25 | мм/час | 1 – 10 |

Установлен основной диагноз: хронический описторхоз. Осложнение: хронический холецистохолангит, обострение. Желчнокаменная болезнь: два конкремента желчного пузыря. Холестатический гепатит. Учитывая торпидное течение холестатического синдрома, при отсутствии обструкции холедоха, желчного пузыря проведена магнитно-резонансная холангиопанкреатография, диагностирован вторичный склерозирующий холангит (рис. 3).



Рис. 3. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Внутрипеченочные желчные протоки диффузно расширены на уровне сегментарных и субсегментарных протоков до 4–6 мм, деформированы

Пациент проконсультирован детским хирургом, учитывая явления холецистохолангита, на-

личие глистной инвазии, запланирована холецистостомия с последующей дегельминтизацией. От оперативного вмешательства пациент и родители пациента отказались. На фоне продолженной консервативной терапии – цефалоспорины III поколения, урсодезоксихолиевые кислоты 20 мг/кг/сут., инфузионная, дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, спазмолитики – отмечена положительная клинико-лабораторная динамика: АЛТ 88,4 ед./л, АСТ 74,8 ед./л, общий билирубин 125,6 ммоль/л, купирование болевого синдрома, значительное снижение интенсивности зуда. Проведен консилиум с привлечением инфекционистов, гастроэнтерологов, принято решение о необходимости дегельминтизации пациента препаратом празиквантел в суточной дозировке 4,8 г на фоне посиндромной терапии. Процедуру дегельминтизации перенес удовлетворительно. На третьи сутки после дегельминтизации выраженный болевой синдром, нарастание клинико-лабораторных признаков холестаза, по экстренным показаниям переведен в детское хирургическое отделение, после предоперационной подготовки проведено оперативное вмешательство – видеоассистированная холецистостомия. При микроскопическом исследовании отделяемого по холецистостоме лейкоциты в большом количестве, *Opisthorchis felineus*. Через месяц после холецистостомии – плановая госпитализация в отделение хирургии, при дообследовании констатирован отключенный желчный пузырь, проведены плановая лапароскопическая холецистэктомия и контрольное лабораторно-инструментальное обследование (табл. 2). Послеоперационный период протекал без особенностей.

Динамика лабораторных показателей на фоне комбинированной терапии

| Биохимический анализ крови | | | | |
|----------------------------|------------------------|--|----------|---------------|
| Анализируемый показатель | При дебюте заболевания | После дегельминтизации, оперативного лечения | Ед. изм. | Пределы |
| Щелочная фосфатаза | 803 | 172 | ед./л | 64,0 – 645,0 |
| Лактатдегидрогеназа | 1015 | - | ед./л | 195,0 – 450,0 |

| | | | | |
|------------------------|-------|----------|---------------------|------------|
| Билирубин общий/прямой | 317,4 | 14,6/3,6 | мкмоль/л | 0 – 24,4 |
| АЛТ | 126,8 | 15 | ед./л | 0,0 – 33,0 |
| АСТ | 86,1 | 34 | ед./л | 0,0 – 40,0 |
| ОАК | | | | |
| Лейкоциты (WBC) | 7,42 | 9,65 | 10 ⁹ /л | 4 – 8 |
| Эритроциты (RBC) | 4,65 | 5,35 | 10 ¹² /л | 3,8 – 5,5 |
| Гемоглобин (HGB) | 133 | 159 | г/л | 120 – 168 |
| Эозинофилы | 23 | 2 | % | 2 – 5 |
| СОЭ | 25 | 3 | мм/час | 1 – 10 |

При контрольном проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии отмечено полное обратное разрешение признаков склерозирующего холангита.

Обсуждение

Речная сеть Тюменской области, принадлежащая к Обь-Иртышскому бассейну, является самым крупным мировым очагом описторхоза. Длительно протекающая инвазия описторхами и суперинвазия предрасполагают к осложненному течению гельминтоза. По данным литературы, осложнения описторхозной инвазии встречаются у 27,4% пациентов. Иммунологические нарушения на фоне длительной инвазии являются платформой не только для реализации хронического воспалительного процесса гепатопанкреатобилиарной системы, нередко требующего хирургического лечения, но и способствуют формированию холангиокарциномы. Самыми частыми осложнениями, по данным литературы, являются желчнокаменная болезнь (до 90%), холангиохолецистит (70,3%) [4]. Мировая практика терапии описторхоза едина – необходимо своевременное применение противогельминтной терапии празиквантелом [3]. Однако хроническое течение инвазии, возможность ре- и суперинвазии у пациентов, проживающих на эндемичных территориях по описторхозу, нашли отражение в Стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению и профилактике трематодозов печени в виде профилактического приема празиквантела в дозе 40 мг/кг однократно 1 раз в 12 месяцев [1]. Тактика превентивной терапии показывает положительные результаты. Осложненное течение описторхоза нередко требует привлечения помощи хирургов. Именно коллегиальный подход к ведению таких пациентов – залог успеха терапии.

Заключение

В каждом клиническом случае осложненного течения описторхоза выбор лечебной тактики требует коллегиального подхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Байкова О.А., Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В. The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium», 2017. Vol. 19. No 6. P. 14-25. [Bajkova O.A., Nikolaeva N.N., Grishchenko E.G., Nikolaeva L.V. The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium», 2017;19(6):14-25. (In Russ.)]
2. Доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тюменской области в 2018 году. Тюмень: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области, 2019. 210 с. [Doklad o sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Tyumenskoj oblasti v 2018 godu. Tyumen': Upravlenie Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka po Tyumenskoj oblasti. (In Russ.)]
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным описторхозом, 2014. 72 с. [Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam bol'nym opistorhozom. 2014. 72 p. (In Russ.)]
4. Бражникова Н.А. Хирургические осложнения хронического описторхоза // *Анналы хирургической гепатологии*. 1997. Т. 2. С. 88-93, [Brazhnikova N.A. Surgical Complications of Chronic Opisthorchosis. *Annals of surgical hepatology*. 1997;2:88-93. (In Russ.)]
5. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Проблемы лечения описторхозной инвазии // *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2018. №3. С. 53-56 [Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Problems of treatment of opisthorchiasis invasion. *RMZH «Meditsinskoe obozrenie»*. 2018;3:53-56. (In Russ.)]

ПСЕВДОИНСУЛЬТНАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ПАЦИЕНТА С ГЕТЕРОТОПИЕЙ И ЭПИЛЕПСИЕЙ

Бейн Б.Н., ¹Якушев К.Б., ²Мальцев В.Г.

¹Лечебно-диагностический центр международного института биологических систем, г. Киров, Россия (610000, г. Киров, Октябрьский проспект, 151), e-mail: konjak7@rambler.ru

²КОГКБУЗ Центр кардиологии и неврологии, Киров, Россия (610007, г. Киров, ул. Верхосунская, 8), e-mail: 1-2-3-4-83@mail.ru

Гетеротопия серого вещества – одна из наиболее частых мальформаций кортикального развития, связанная с нарушением миграции нейронов из герминативной матрицы и являющаяся врожденным предиктором эпилептогенеза. Особенностью данной формы эпилепсии является её начало с детского возраста и «резистентность» к противоэпилептической терапии. Считается, что размеры локусов гетеротопии коррелируют с тяжестью клинических проявлений.

В статье описан раритетный случай гигантской гетеротопии серого вещества правого полушария головного мозга и структурной эпилепсии, начавшейся с 12 лет после черепно-мозговой травмы. Несмотря на обширную аномалию правого полушария мозга, неврологическая симптоматика была стёрта, больной был трудоспособен. В 46 лет у больного произошло острое наступление дизартрии, присоединились лёгкие статокINETические расстройства и гемипарез слева. Первоначально инцидент был расценен как «острое нарушение мозгового кровообращения». При детальном анализе причин дисфункции мозга и особенностей обратного развития симптомов предложена патогенетическая концепция взаимного отягощения incurable эпилептического процесса и прогрессирования эпилептической энцефалопатии на фоне врожденной аномалии развития – гетеротопии мозга. Проведен дифференциальный диагноз инсульта и эпилептогенной (постиктальной) дисфункции головного мозга.

Ключевые слова: гетеротопия, структурная эпилепсия, энцефалопатия, псевдоинсульт.

STROKE-LIKE DECOMPENSATION OF THE PATIENT WITH CONGENITAL HETEROTOPY AND SYMPTOMATIC EPILEPSY

Beyn B.N., ¹Yakushev K.B., ²Maltsev V.G.

¹Diagnostic and treatment center of international institution of biological systems, Kirov, Russia (610000, Kirov, Oktyabrsky Ave., 151), e-mail: konjak7@rambler.ru

²Center of cardiology and neurology, Kirov, Russia (610007, Kirov, Verhosunskaya St., 8), e-mail: 1-2-3-4-83@mail.ru

The grey matter heterotopia is one of the most frequent malformations of cortical development, associated with abnormal migration of neurons and is a major cause of epilepsy. This form of symptomatic epilepsy occurs in childhood and is resistant to antiepileptic therapy. The size of heterotopy loci is believed to correlate with the severity of clinical manifestations.

The article describes the case of the patient with heterotopic grey matter in the right hemisphere of the brain and symptomatic epilepsy, which began 12 years after a traumatic brain injury. Despite great extent of the right hemisphere malformations, neurological symptoms were not so severe, the patient was able to work.

At 46 the patient experienced an acute onset of dysarthria, a mild statokinetic disorder, and left-sided hemiparesis. The case was initially diagnosed as a stroke. After a detailed analysis of the causes of brain decompensation and its development, MRI and EEG data, a pathogenetic concept of mutual burden of incurable epileptic process and progression of cerebral epileptic encephalopathy against the background of congenital brain heterotopy was suggested. A differential diagnosis of stroke and transient brain dysfunction was carried out, based on clinical and EEG data.

Keywords: heterotopy, symptomatic epilepsy, epileptic encephalopathy, stroke-like episodes.

Введение

Гетеротопия – одна из частых форм аномалии созревания головного мозга. Долгое время данная патология описывалась post mortem, на основании сопоставления клинических проявлений и секционных данных. В последние десятилетия ведущую роль в распознавании дисморфогений мозга играет МРТ-диагностика [1–6]. В конце XX века раскрытие природы церебральных мальформаций начали связывать с метаболическими и иммунно-воспалительными дисфункциями, обусловленными генетическими мутациями [7–11].

Детально изучены отклонения биоэлектрической активности головного мозга у больных с гетеротопией, ассоциированной с эпилепсией [10–12]. Современные представления об аномалиях мозга и его дисфункции меняют трактовку клинических феноменов, возникающих у больных церебральной мальформацией [3, 4, 10, 12]. Приводим наше наблюдение.

Описание наблюдения

Больной Чи., 37 лет, госпитализирован в клинику Кировской медицинской академии в 2011 г. в

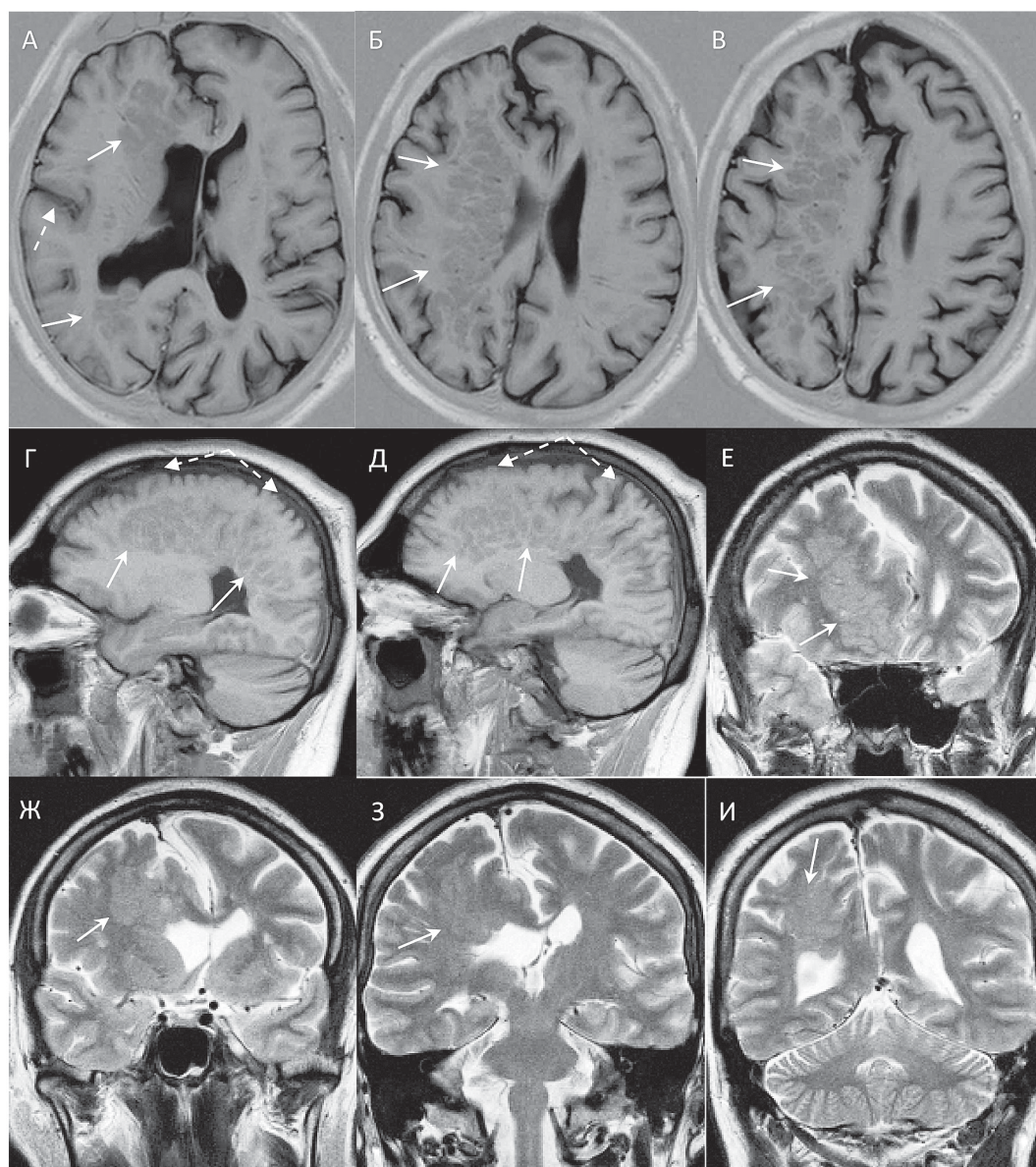


Рис. 2. МРТ головного мозга (А–В – T1 tir tra, Г–Д – T1 fl sag, Е–И – T2 tse cor). Обширная зона узловой гетеротопии серого вещества правого полушария (сплошные стрелки). Объем белого вещества правой гемисферы уменьшен. Правый боковой желудочек расширен, деформирован узелками гетеротопии. Нарушение рисунка мозговых извилин правого полушария по типу полимикрогирии (пунктирные стрелки)

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате фирмы Siemens (Германия, 2007 года выпуска) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. На МРТ (см. рис. 2) выявлена гигантская узловатая гетеротопия серого вещества правого полушария, расположенная большей частью между боковым желудочком и субкортикальными отделами лобной и теменной долей. Правая гемисфера мозга уменьшена в размере. Правый боковой желудочек расширен, деформирован узелками гетеротопии. Обращает внимание нарушение рисунка мозговых извилин (сулькаций) по типу полимикрогирии в медиальных отделах правой лобной и теменной долей, в области силвиевой щели справа, а также деформация мозговых щелей, структур средней линии. Кортикальный слой в области дисморфических извилин не утолщен. Мозолистое тело равномерно истончено.

Диагностирована эпилепсия структурной этиологии на фоне гетеротопии серого вещества право-

го полушария головного мозга. После обследования назначены: конвулекс по 0,5, клоназепам по 2 мг и финлепсин 0,4 три раза в день. После коррекции противосудорожной терапии эпилептические приступы существенно сократились. Остался трудоспособным и с 2011 г. к неврологу не обращался.

Вторая госпитализация произошла 27 мая 2019 года в первичное сосудистое отделение неотложной неврологии Центра кардиологии и неврологии г. Кирова в связи с внезапным ухудшением здоровья. Поступил с жалобами на головокружение системного характера, с неустойчивостью при стоянии и шаткостью при ходьбе. Лёгкая слабость в нижних конечностях, больше слева, нарушение речи.

Заболел остро с 25.05.2019, когда стал замечать незначительную слабость в ногах, появилось головокружение. 27.05.2019 с трудом дошёл до поликлиники, не смог общаться с врачом из-за возникшего ухудшения речи. Заподозрено острое нарушение

мозгового кровообращения (ОНМК) – отправлен в Центр кардиологии и неврологии г. Кирова.

КТ от 27.05.2019: признаков инсульта не выявлено. Предполагается врожденная аномалия развития правой гемисферы головного мозга.

Анамнез заболевания. Наследственность – не отягощена. Не курит, алкоголь не употребляет. Аллергия на цветение трав. В анамнезе аппендэктомия, бронхит. Артериальной гипертензии не выявляли. Больной умолчал о наличии черепно-мозговой травмы в школьном возрасте и о возникновении приступов с утратой сознания.

Клиническое состояние средней степени тяжести, кожные покровы физиологической окраски, чистые. ЧДД = 17 в мин., сатурация кислорода крови $SpO_2 = 97\%$, АД = 140/90 мм рт. ст., ЧСС = 70 в мин., тоны сердца ритмичные. Температура тела = 36,6 °С. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Сознание ясное, ориентирован, менингеальных симптомов нет. Нистагм среднеразмашистый, в горизонтальных отведениях с ротаторным компонентом. Разностояние глазных яблок, диплопия. Лицо асимметрично, легко сглажена правая носогубная складка, язык с девиацией вправо. Речь – умеренная дизартрия, глотание и фонация не нарушены. Тонус мышц в норме, сила снижена в нижних конечностях справа до 4,5 и слева до 4 баллов, в руках 5 баллов. Сухожильные и периостальные рефлексы D=S, живые, равномерные; болевая гемигипестезия слева. Пальце-носовую и коленно-пяточную пробы выполняет с интенцией и легкой дисметрией слева. Патологический симптом Россолимо с левой кисти. Симптом Барре – хуже удерживает левые конечности. В позе Ромберга неустойчив, покачивается.

Шкала тяжести неврологических симптомов инсульта NIHSS – 9 баллов; шкала социально-бытовой адаптации Rankin – умеренное нарушение жизнедеятельности; шкала TOAST – атеросклероз крупных артерий; шкала комы Глазго GCS – 15 баллов (сознание ясное).

Предварительный диагноз: ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии и, возможно, в позвоночно-основном бассейне: лёгкий левосторонний гемипарез, умеренный вестибуло-атактический синдром, дизартрия.

МРТ от 29.05.2019: в сравнении с МРТ 2011 г., динамики патоморфологической картины мозга (включая размер и протяжённость гетеротопии в правой гемисфере) не установлено. Признаки отёка, ишемического поражения мозгового вещества, геморагии отсутствуют.

Данные инструментальных исследований от 28.05.2019.

УЗИ – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – гемодинамически значимых препятствий кровотоку в брахиоцефальных артериях не выявлено.

Ультразвуковая доплерография транскраниальных артерий – ход обеих СМА, ПМА, ЗМА и БА не изменён. Показатели линейной скорости кровотока симметричные. Признаков шунтов, патологических коллатералей не выявлено.

Рентгенография лёгких – лёгкие без инфильтративных и очаговых изменений.

Эхокардиография (28.05.2019) – концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка. Регистрация ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС = 56 в минуту.

Общие анализы (от 28.05.2019) крови и мочи без патологии. Биохимические индексы: умеренные изменения липидного обмена: холестерин = 6,36 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности = 3,99 ммоль/л; альфа-липопротеиды высокой плотности = 1,52 ммоль/л; триглицериды = 1,87 ммоль/л. Серологические исследования на гепатиты, ВИЧ-инфекцию и сифилис отрицательны. Содержание электролитов крови в пределах нормы.

Лечение в стационаре: глицин 1000 мг, магний 10 мл в/в кап., омепразол 20 мг 2 раза в день; нейрокс 4 мл в/в кап.; аспирин 125 мг, аторвастатин 40 мг; холитилин 4 мл в/м. На фоне лечения в течение двух дней – регресс неврологической симптоматики, возобновилась самостоятельная ходьба и самообслуживание.

Окончательный диагноз: цереброваскулярная болезнь, аномалия развития ЦНС – перивентрикулярно-субкортикальная гетеротопия правого полушария головного мозга. Синдром преходящего расстройства моторики.

Обсуждение

Из истории болезни Чи. следует, что повторная госпитализация в 2019 г. была обусловлена острым возникновением неврологической симптоматики. Эти нарушения были первоначально расценены как «ишемический инсульт». Врачи не придали особого значения тому, что больной имел зрелый возраст (46 лет) и у него отсутствовала предшествующая патология сердечно-сосудистой системы как предпосылки ОНМК. Также при экстренной КТ в приёмном покое и 3 дня спустя на МРТ не были найдены морфологические признаки ишемии мозгового вещества. Имелись признаки «гигантской гетеротопии правого полушария мозга», установленной в 2011 году.

Хотя больной скрыл факт сопутствующей эпилепсии (видимо, из-за боязни лишиться работы), тем не менее отсутствие признаков ОНМК (по данным МРТ) и быстрый регресс неврологической симптоматики (в течение нескольких дней) позволили лечащим врачам исключить инсульт. Непонятной оставалась (по причине диссимуляции) причина мозгового «инцидента».

В то же время из литературы давно известно, что церебральная гетеротопия в 90% случаев осложняется эпилептическими припадками [2, 4, 10, 14], поскольку при дисморфогенезе мозга происходит не только патология миграции нейробластов, но и возникают разнообразные генетические нарушения созревания корковых нейронов. В частности, имеет место дефект образования нейроглиальных комплексов, развития капиллярной сети, патологии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [9–11]. Всё вышесказанное осложняется дисморфогенезом нервных связей, возникновением синаптической деафферентации нейронов и их гипертормозимостью [9, 10].

У обсуждаемого больного на МРТ определялись нарушение рисунка корковых извилин и формы мозговых щелей, умеренная гипотрофия правой гемисферы мозга (рис. 2). По данным клинико-ЭЭГ обследования пациента в 2011 г., характер его приступов определён как «судорожные спазмы», что ассоциировалось с грубыми эпилептиформными изменениями и стойкой распространённой дезорганизацией биопотенциалов – с частотой волн 2–6 Гц в межприступном периоде. Провоцирующим фактором эпилепсии

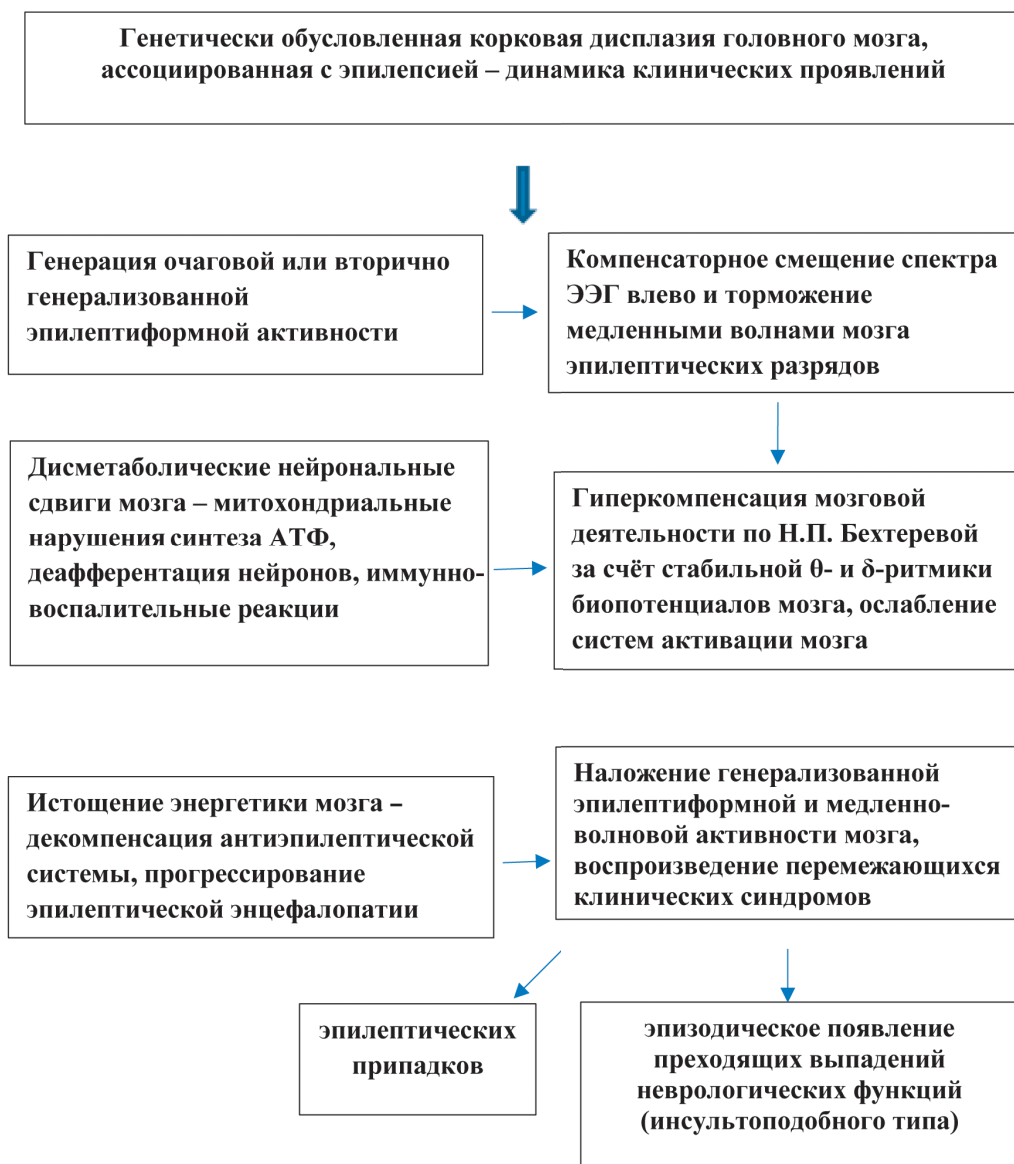
предполагалась закрытая черепно-мозговая травма в 12-летнем возрасте.

В настоящее время связывается с эмбриональной мутацией генов – для гетеротопии это, в частности, ген FLN1 (Xq28) и белок «реелин-гликопротеид» [7–9]. При этом нарушение генного контроля синтеза белков, ферментов и нейротрансмиттеров приводит, помимо корковой дисплазии, к эпилепсии. Среди обменных нарушений ведущее значение имеет дисфункция митохондриальной продукции энергии, синтеза АТФ, с нарушением транспорта глюкозы и её окисления в цикле Кребса. Происходит выработка специфических белков, определяющих рост и развитие мозга – процессы радиальной нейронной миграции из перивентрикулярной матрицы, а также созревания многослойной конвекситальной коры. Следствием метаболических дефектов является каналопатия ней-

ронов и их отростков, определяющая полиморфные нарушения нейронной возбудимости и, соответственно, обуславливающая полярные синдромы – как эпилептические припадки, так и преходящие мигрирующие гемиплегии детского возраста [4, 10, 12].

Существенный вклад в развитие эпилепсии вносят более поздние иммунно-воспалительные расстройства [2, 10–11]. Судорожный припадок сам по себе является серьёзным психологическим и биологическим стрессом для больного. Ответная реакция осуществляется системой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (выброс АКТГ-глюкокортикоидов и др.), модулирующих иммунологические эффекты. При этом возникает несостоятельность ГЭБ, как важнейший фактор переноса иммунологических нарушений из кровеносного русла в мозговую ткань, с индуцированием аутоиммунных проявлений (см. схему патогенеза структурной эпилепсии).

Схема прогрессирования эпилептической энцефалопатии у больных с гетеротопией серого вещества и структурной эпилепсией *



*Схема неблагоприятного развития гетеротопии с симптоматической эпилепсией составлена с привлечением отдельных положений из работ авторов [1–5, 10, 12].

Это доказывалось повышением уровня провоспалительных интерлейкинов – IL-2, TNF- α , INF- α , IL-6, IL-8, нахождением противомозговых антител к мозгоспецифическим белкам S-100 [10–11] с высвобождением медиаторов воспаления. Установлено, что IL-1 β ингибировал ГАМК-ергическую передачу в мозговой ткани, а также вызывал повреждение вольтаж-зависимых калиевых каналов. В результате реакции «антиген – антитело» у больных эпилепсией обнаружено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в 2 раза выше нормы. Указанные процессы способствовали учащению эпилептических приступов, а также прогрессивности самого эпилептического процесса [11]. Значимость иммунопатологии в патогенезе эпилепсии доказывалась высокой эффективностью назначения АКТГ и глюкокортикоидов у больных с инкурабельными генерализованными эпилептическими приступами [13–14].

Присоединение эпилепсии у больных гетеротопией также усугубляло генную экспрессию, продвигало структурно-функциональную перестройку в гиппокампе – через изменения кальций/кальмодулин-зависимой киназы II и при участии нейротрофического фактора BDNF [15]. Каскад последующих реакций опосредовал индукцию транскрипционного C-fos-фактора, который является главным мессенджером RNA (апоптоза).

Наличие патоморфологического дефекта, ассоциированное с хроническим эпилептическим процессом, вызывает облигатное поражение цереброваскулярной системы, преимущественно в зоне прекапиллярных артериол вещества головного мозга, и формирование эпилептической энцефалопатии [16].

Более того, у пациентов с гетеротопией и эпилепсией продукция аномальных протеинов обуславливает фармакорезистентность заболевания, нарушая транспорт противоэпилептических препаратов (ПЭП) в ЦНС [3]. Из-за отсутствия эффекта от ПЭП методом выбора является хирургическое удаление очага мальформации в головном мозге. При этом эффективность хирургического лечения в когорте из 500 оперированных составила 75% случаев [17].

Обобщая обзор литературы по патогенезу гетеротопии и структурной эпилепсии, нами обращено внимание на существование стойкого клинко-ЭЭГ дисбаланса у данных больных. Как показано в схеме, при инициации у пациентов эпилептиформной активности и эпилептических приступов (как и у описываемого больного) компенсаторно усиливается удельный вес медленноволновой активности, тормозящей критические ритмические разряды. Кроме того, резкий сдвиг влево спектра биопотенциалов – до θ - и δ -диапазона – обуславливается «разъединением» гетеротопией ассоциативных связей между корой и подкорково-стволовыми образованиями, отражая угнетение деятельности мозга, угнетая не только антиэпилептическую, но и активирующие системы [10, 12, 18].

В нашем наблюдении медленно прогрессирующая ассоциация структурной патологии мозга (гетеротопии) и эпилепсии взаимно отягощает течение заболевания. Предполагается, что сосуществование медленноволновой базальной активности и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ обуславливает возможность чередования полярных пароксизмальных проявлений – эпилептических приступов или пре-

ходящих симптомов выпадения неврологических функций, как в нашем наблюдении. Персистирование медленной ритмики церебрального электрогенеза и возможные генные мутации способствуют прогрессированию и коморбидных явлений у больных эпилепсией – характеропатий и эпилептической деградации личности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Desikan R., Barkovich A. Malformations of cortical development. *Annals of Neurology*. 2016; 80(6): 797-810.
- Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. 792 с. [Petrukhin A.S. *Nevrologiya detskogo vozrasta*. Moscow: Meditsina; 2004. 792 p. (In Russ.)]
- Шестова Е.П., Евтушенко С.К., Соловьева Е.М., Душацкая А.В. Аномалии головного мозга (миграционные нарушения) у детей: клинко-радиологические проявления // *Международный неврологический журнал*. 2005. Т.4. №4. С. 1-7. [Shestova E.P., Evtushenko S.K., Solov'eva E.M., Dushatskaya A.V. Brain abnormalities (migration disorders) in children: clinical and radiological manifestations. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2005; 4(4):1-7. (In Russ.)]
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АРТ-Сервис, 2011. 690 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Holin A.A. *Epilepticheskiye entsfalopatii i shozhiye sindromy u detei*. Moscow: ART-Servis, 2011. 690 p. (In Russ.)]
- Barkovich A.J., Guerrini R., Battaglia G.: Band heterotopia: correlation of outcome with MR imaging parameters. *Ann Neurol*. 1994, 57, 609-617.
- Алиханов А.А. Нейрорадиологическая модель различных вариантов нарушения нейронной миграции // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2004. №10. С. 81-85. [Alikhanov A.A. Neuroradiological model of various variants of neural migration disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2004;10: 81-85. (In Russ.)]
- Barkovich A., Guerrini R., Kuzniecky R., Jackson G., Dobyns W. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update. *Brain*, 2012; 135 (5): 1348-1369.
- Dobyns W. The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia*. 2010, p.51:5-9.
- Wolf N. I., Bast Th., Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord*. 2005, v.7(2), p. 67-81.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство. М.: 2007. 717 с. [Karlov V.A. *Epilepsia u detei i vzroslykh, zhenshin i muzhchin: Guide*. Moscow: 2007. 717 p. (In Russ.)]
- Бейн Б.Н., Горячева Е.В., Шардаков В.И., Селюкова М.В. Иммунные нарушения у больных эпилепсией // *Проблемы геронтологии, иммунологии*. Сборник НИР, Челябинск. Обл. клин. терапевт. госпиталь ИОВ. 2006. Т. 3. С. 60-63. [Bein B.N., Goryacheva E.V., Shardakov V.I., Selyukova M.V.

Immune disorders in patients with epilepsy. *Problemy gerontologii, immunologii*. Sbornik NIR, Chelyabinsk. 2006 ;3:60-63. (In Russ.)]

12. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ. 2007. 278 с. [Zenkov L.P. Neparoksizmal'nye epilepticheskie rasstroistva. Moscow: 2007. 278 p. (In Russ.)]

13. Калинина Л.В., Тёмин П.А., Никанорова М.Ю. и др. Хронический прогрессирующий энцефалит Расмуссена // Журнал невропатологии и психиатрии. 1996. №2. С. 21-25. [Kalinina L.V., Tyomin P.A., Nikanorova M.Yu. Khronicheskii progressiruyuschii entsefalit Rasmussena. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*. 1996; 96, 2, 21-25. (In Russ.)]

14. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Дифференциальный диагноз эпилепсии. М.: Пульс, 2007. 364 с. [Belousova E.D., Ermakov A.Yu. Differentsial'nyi diagnoz epilepsii. Moscow: Pul's. 2007. 364 p. (In Russ.)]

15. Гуляева Н.В. Пластичность мозга и эпилептогенез, в кн. Эпилепсия в XXI веке. М., 2009. [Gulyaeva N.V. Plastichnost' mozga i epileptogenez. In: *Epilepsia v XXI veke*. Moscow: 2009. (In Russ.)]

16. Бейн Б.Н. Эпилепсия: вегетативно-сосудистые и микроциркуляторные расстройства. Киров: Областная типография, 1997. 189 с. [Bein B.N. Epilepsiya: vegetativno-sosudistye i mikrotsirkulatornye rasstroistva. Kirov; 1997. 189 p. (In Russ.)]

17. Tassi L. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain*. 2004; 128 (2): 321-337.

18. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеева В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Медицина, 1978. 240 с. [Bekhtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdeeva V.K. Ustoichivoe patologicheskoe sostoyanie pri boleznyakh mozga. L.: Meditsina. 1978. 240 p. (In Russ.)]

ЮБИЛЕИ

УДК 616-053.2(092)

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10094

К 75-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЯНА ЮРЬЕВИЧА ИЛЛЕКА

Железнов Л.М., Разин М.П.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf12@kirovgma.ru

TO THE 75-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR YAN ILLEK

Zheleznov L.M., Razin M.P.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf12@kirovgma.ru



Ян Юрьевич Иллека родился 3.06.1945 в г. Андижане Узбекской ССР. В 1969 г. окончил Андижанский государственный медицинский институт (АндГосМи), работал в течение двух лет врачом в Андижанской городской детской клинической больнице, затем обучался в клинической ординатуре по специальности «педиатрия» при кафедре детских болезней АндГосМи.

В 1975 г. Я.Ю. Иллека защитил кандидатскую диссертацию, в 1983 г. – докторскую диссертацию, в 1985 г. ВАК СССР присвоил ему учёное звание профессора.

Работал ассистентом кафедры детских болезней, с 1981 по 1984 г. заведовал кафедрой пропедевтики детских болезней, с 1985 по 1989 г. – кафедрой детских болезней, с 1989 по 1991 г. – кафедрой субординатуры педиатрического факультета, был учёным секретарём учёного совета и деканом педиатрического факультета АндГосМи. С 1991 г. по настоящее

время заведует кафедрой педиатрии Кировского государственного медицинского университета, с 1991 по 1994 г. был проректором по НИР Кировского ГМУ. Является членом учёного совета Кировского ГМУ, членом редколлегии журнала «Вятский медицинский вестник» и журнала «Медицинское образование сегодня», членом редакционного совета Международного медицинского журнала MEDICUS, членом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, с 1992 по 2014 г. являлся членом диссертационного совета Д 208.067.02 при Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера. Включён в Энциклопедию Земли Вятской [раздел «Знатные люди»] (1996), награждён Почётным знаком «Отличник здравоохранения» МЗ РФ (2002) и Почётной грамотой управления здравоохранения администрации г. Кирова за большой личный вклад в подготовку квалифицированных врачебных кадров (2010), имеет Благодарность Президента Российской Федерации В.В. Путина за достигнутые трудовые успехи, активную общественную деятельность и многолетнюю добросовестную работу (2014).

Профессор Я.Ю. Иллека – врач-педиатр высшей квалификационной категории. Врачебный стаж профессора Я.Ю. Иллека – 51 год, педагогический стаж – 49 лет. Я.Ю. Иллека является автором 720 публикаций, в том числе 17 монографий, 39 методических рекомендаций и учебных пособий для студентов и врачей, 664 научных статей в журналах и сборниках трудов.

Под руководством профессора Я.Ю. Иллека проведены масштабные исследования физического и полового развития, эндокринного статуса, иммуногенетических параметров и иммунологической реактивности у практически здоровых детей разного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области, что позволило разработать региональные возрастные нормативы указанных показателей. Были изучены особенности распределения антигенов HLA-комплекса, иммунные и эндокринные нарушения у больных гломерулонефритом и пиелонефритом, осложнёнными формами пневмонии, ювенильным ревматоидным артритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой, что позволило усовершенствовать диагностику указанных состояний. На кафедре педиатрии были разработаны оригинальные методики комплексного лечения детей, страдающих хрониче-

ским пиелонефритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложнёнными пневмониями, ювенильным ревматоидным артритом, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, с применением иммуномодуляторов нового поколения, магнитоинфракрасной лазерной терапии и озонотерапии. Внедрение результатов собственных научно-исследовательских работ в клиническую практику позволило эффективно влиять на течение указанных заболеваний, сократить время пребывания больных в стационаре и добиться значительного увеличения продолжительности клинической ремиссии.

Профессором Я.Ю. Иллеком создана крупная педиатрическая школа, которая является одной из ве-

дущих научных школ в Кировском ГМУ. Под его руководством выполнены и успешно защищены 5 докторских и 62 кандидатские диссертации. В настоящее время представители педиатрической школы профессора Я.Ю. Иллека являются заведующими и доцентами кафедр детских болезней в АндГосМи и ТашГосМи (Республика Узбекистан), в Кировском ГМУ, московских медицинских университетах и НИИ, работают в ЛПУ Кирова, Москвы, Санкт-Петербурга, Республики Крым, Нижнего Новгорода, Сыктывкара, Лондона, Ташкента, Ашхабада.

Руководство Кировского ГМУ желает юбиляру крепкого здоровья и осуществления самых грандиозных планов!

УДК 616-053.2(092)

DOI 10.24411/2220-7880-2020-10095

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВЯЧЕСЛАВА АНДРЕЕВИЧА БАХТИНА

Железнов Л.М., Онучин П.Г.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf9@kirovgma.ru

TO THE 70-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR VYACHESLAV BAKHTIN

Zheleznov L.M., Onuchin P.G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf9@kirovgma.ru



В 2020 году исполняется 70 лет замечательному человеку, хирургу, ученому, заведующему кафедрой госпитальной хирургии Кировского ГМУ профессору Бахтину Вячеславу Андреевичу.

После окончания Пермского государственного медицинского института в 1973 г. он начал свою трудовую деятельность врачом-хирургом в Малмыжской ЦРБ. С 1977 года врач-хирург городской больницы

№ 3, а с 1978 года – областной больницы г. Кирова. В 1986 г. присвоена высшая квалификационная категория врача-хирурга.

Со дня создания кафедры хирургии на базе Кировской областной клинической больницы в 1990 году и по настоящее время профессор В.А. Бахтин совмещает преподавание в вузе и работу хирурга. В Кировской областной клинической больнице с 1977 г. В.А. Бахтин является ведущим ученым-хирургом в области абдоминальной хирургии.

В 1976 г. В.А. Бахтин одним из первых в СССР разработал и внедрил сквозные дренажи при лечении больных с высокими механическими желтухами. В 1986 г. им предложен способ отведения желчи при обтурирующих опухолях, расположенных в воротах печени. Разработанный метод позволил эффективно выполнять оперативное эндопротезирование внепеченочных желчных протоков с внутренним желчеотведением у больных со злокачественными поражениями печени, осложненными механической желтухой времени, и успешно применяется в настоящее время в Приволжском федеральном округе.

В.А. Бахтиным разработан и внедрен инвазивный шов на транспеченочном дренаже при создании билиодигестивных анастомозов при операциях на желчных путях, что позволило снизить частоту несостоятельности швов, с 1988 г. в КОКБ им впервые внедрены и успешно применяются нихромовые однорядные швы на желудочно-кишечном тракте. В 2000 г. разработано и внедрено устройство для пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки печени. Ученая степень доктора медицинских наук присуждена решением Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации в 2001 г. В 2003 г. им разработан и внедрен

способ лечения больных с жидкостными образованиями забрюшинного пространства на фоне острого панкреатита с некрозом поджелудочной железы, что позволило снизить летальность при этой патологии. В 2011 г. профессор В.А. Бахтин предложил способ моделирования опухолей печени в эксперименте, что позволило более эффективно лечить больных со злокачественными поражениями печени. Ученое звание профессора присвоено в 2012 г.

За годы работы врачом-хирургом им проконсультированы, прооперированы и спасены тысячи жителей г. Кирова и Кировской области. И сейчас он активно продолжает лечебную деятельность: много консультируя и оперируя пациентов с абдоминальной патологией. Профессор В.А. Бахтин активно продолжает дело своего учителя – профессора, член-корреспондента РАМН и первого ректора Кировского ГМУ В.А. Журавлева.

Является руководителем обучающихся в клинической ординатуре и аспирантуре по хирургии Кировской ГМА. В.А. Бахтин с 2013 г. возглавляет Кировское региональное отделение Российского общества хирургов. Оказывает консультативно-методическую помощь практическим врачам в проведении научных исследований, консультаций хирургам других регионов РФ. Принимает участие в организации и работе врачебных консилиумов.

Им подготовлено 5 кандидатов медицинских наук, более 500 врачей-хирургов, которые успешно

трудятся в лечебных учреждениях города и области. Он дал свои знания более чем 100 студентам медицинского университета.

В.А. Бахтиным опубликовано 206 научных трудов, он соавтор 4 монографий, 8 изобретений в области абдоминальной хирургии, которые успешно внедрены в практическое здравоохранение г. Кирова и Кировской области. В 1999 г. награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 2001 г. стал лауреатом Национальной профессиональной премии «Призвание» – «Лучшие врачи России». В 2006 г. В.А. Бахтину присвоено звание «Заслуженный врач РФ». В 2012 г. награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В 2015 г. награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» и «Почетной грамотой Кировской области» (за заслуги в охране здоровья населения Кировской области и высокое профессиональное мастерство). В 2016 г. Вятская торгово-промышленная палата присвоила почетное звание «Лучший по профессии».

За большой вклад в подготовку медицинских кадров, оказание медицинской помощи населению Кировской области в 2017 году присвоено звание «Почетный гражданин Кировской области».

Кафедра госпитальной хирургии и руководство университета сердечно поздравляют Вячеслава Андреевича с юбилеем! Желаем ему здоровья и долгих лет жизни!

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,49. Тираж 150 экз. Заказ 0864.
Подписано в печать 21.05.2020. Дата выхода: 2.06.2020. Свободная цена.
Для читателей старше 16 лет.
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2.
www.printkirov.ru