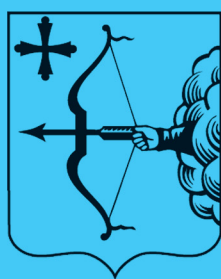


ISSN 2220-7880 (Print)  
ISSN 2686-9861 (Online)



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

3(71).2021



## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л.М. Железнов

### Редакция журнала:

Заместитель главного редактора

д.м.н., профессор М.П. Разин

Заместитель главного редактора (научный редактор)

д.м.н., доцент Н.К. Мазина

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т.Б. Агалакова

Н.В. Бушуева

Технический редактор

О.М. Садыкова

Заведующий редакцией

Е.И. Рыкова

**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.И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В.П. Адашкевич, д.м.н., профессор (Беларусь); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е.Х. Баринов, 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 (Беларусь); 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); Ш.А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

**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](http://www.elibrary.ru).

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Э70579

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:** 610027, 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](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto: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](http://www.kirovgma.ru) по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Подписано в печать:** 23.09.2021.

**Дата выхода в свет СМИ:** 30.09.2021.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2021

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

16+

**MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA**  
Academic and research magazine

Editor-in-chief

L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor

**Newsletter staff:**

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

Translators

T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor;  
N.V. Bushueva

Editor

O.M. Sadykova

Managing editor

E.I. Rykova

**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.I. Averin, 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. Mal'tsev, 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. Khafiz'yanova, 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); Sh.A. Yusupov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

**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 journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № ПИИ 77-12440 from 19.04.2002.

The journal is included in Russian scientific citation index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

The publication index in the «Russian Press» unit catalogue is 970579.

The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation for publishing main scientific results of PhD dissertation.

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

**Postal address of Publisher and Editorial office:** 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

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

Fax: (8332) 64-07-34.

**E-mail:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto: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](http://www.kirovgma.ru) by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Signed to the press:** 23.09.2021.

**Date of publication:** 30.09.2021.

© FSBEI HE «Kirov SMU» MOH Russia, 2021

© Cover image: T.P. Dedova. Panorama of XIXth Century Vyatka

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЗОФАГОПЛАСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ УДЛИНЕНИЯ СЕГМЕНТОВ ПРИ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА .....	4	
Гречканев Г.О., Стрелец И.О., Никишов Н.Н., Гулян Ж.И., Кокова Р.Р. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ .....	8	
Лукаш А.А., Писклаков А.В., Пономарев В.И. ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ТРАВМАТИЧЕСКИМ ВЫВИХОМ НАДКОЛЕННИКА НА ФОНЕ СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ .....	11	
Разин М.П., Аксельров М.А., Минаев С.В., Махнева В.А., Скобелев В.А., Сухих Н.К. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ .....	18	
Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А., Иванова Ю.И. ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	22	
Столяр А.В., Аксельров М.А. ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГЕРНИОРАФИЯ. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОПЕРАЦИЮ .....	27	
Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л., Амидхонова С.А., Каганцов И.М. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА: КОРРЕЛЯЦИЯ С ДАННЫМИ ПЭТ КТ И СРОЧНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30	
Семенова А.А., Новожиллов В.А., Козлов Ю.А., Степанова Н.М., Миллокова Л.П., Распутин А.А., Барадиева П.А., Краснов П.А., Очиров Ч.Б. АНАЛИЗ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С КИШЕЧНЫМИ СТОМАМИ .....	38	
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА</b>		
Бажина И.И., Кошкин С.В. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ .....	44	
Горшков А.С., Ипатов С.С., Куклина Г.В., Печенкин Д.В., Еремкин А.В. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ЭКССУДАТОВ МЫШЕЙ, ПРАЙМИРОВАННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ АКТИВАТОРАМИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОФАГОВ, В ПРАКТИКЕ ГИБРИДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ .....	49	
Грехов И.А., Долгова О.Б. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОСТРЫХ СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НАРКОТИКАМИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА .....	53	
Гуляева С.Ф., Садыкова О.М., Магомедов М.А., Ивонина Т.А., Гуляев П.В. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И СОЧЕТАННОЙ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ БОЛЬНЫХ ИБС .....	58	
Оленская Т.Л. ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ В ОЦЕНКЕ ВЕРОЯТНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП .....	67	
Искакова А.Н., Нурланова Г.Н., Астраханов А.Р., Жумагалиева Г.Д., Курмангазин М.С. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ НЕПРЯМЫХ ИНДЕКСОВ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	72	
Куклина Г.В., Ипатов С.С., Еремкин А.В., Подволоцкий А.Н., Горшков А.С. ПОЛУЧЕНИЕ ГИБРИДОМ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К СТАФИЛОКОККОВЫМ ЭНТЕРОТОКСИНАМ А И В .....	77	
Спицин А.П., Железнова А.Д., Кушкова Н.Е. ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ С ОПТИМАЛЬНЫМ И ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ .....	82	
Уракова М.А., Брындина И.Г. ВЛИЯНИЕ ВАГУСНЫХ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ НА НЕРЕСПИРАТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ВНУТРИМОЗГОВОМ ВВЕДЕНИИ ФНО- $\alpha$ .....	86	
Шульгина Е.М., Караулова Л.В., Симонова Ж.Г. ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛИ ЛОГИТ-РЕГРЕССИИ КАК МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ .....	89	
<b>ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА</b>		
Воеводина С.Г., Баринев Е.Х., Мальцев А.Е. ПРИЧИНЫ НЕКОТОРЫХ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТАКТИЧЕСКИХ ОШИБОК В РАБОТЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ .....	97	
Трухан А.П., Самохвалов И.М., Скакунова Т.Ю., Ряднов А.А., Гришин М.С., Мясников Н.И. ХАРАКТЕР ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ВЗРЫВНОЙ ТРАВМЕ МИРНОГО ВРЕМЕНИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ ТЕРРОРИСТИЧЕСКИХ АКТОВ .....	101	
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>		
Алексеева Т.А., Луцай Е.Д., Железнов Л.М., Шехтман А.Г., Володин А.В. ОСОБЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРЕДИКТОРЫ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19 .....	106	
Казакова Ю.М. АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ МИКРОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ И ЛОР-ОБЛАСТЕЙ .....	111	
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b>		
Прокопьев Е.С., Плехов А.В., Онучин М.А., Чунарев М.О., Саляхутдинов Р.Р. К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ ФЛЕГМОНЫ ГРЪЖЕВОГО МЕШКА .....	117	
<b>ЮБИЛЕЙ .....</b>		<b>121</b>
<b>НЕКРОЛОГ .....</b>		<b>122</b>

# CONTENTS

## CLINICAL MEDICINE

Aksel'rov M.A., Emelyanova V.A., Razin M.P. IMMEDIATE AND REMOTE RESULTS OF ESOPHAGOPLASTY WITH THE APPLICATION OF SEGMENT ELONGATION IN ESOPHAGEAL ATRESIA .....	4
Grechkanov G.O., Strelets I.O., Nikishov N.N., Gulyan J.I., Kokova R.R. COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS .....	9
Lukash A.A., Pisklakov A.V., Ponomarev V.I. CHOICE OF TREATMENT TACTICS IN CHILDREN WITH PRIMARY TRAUMATIC DISLOCATION OF THE PATELLA INCLUDING SYSTEMIC INVOLVEMENT OF CONNECTIVE TISSUE .....	12
Razin M.P., Aksel'rov M.A., Minaev S.V., Makhneva V.A., Skobelev V.A., Sukhikh N.K. CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS IN PEDIATRIC PRACTICE: MODERN FEATURES AND THERAPY IMPROVEMENT .....	19
Smirnova M.P., Chizhov P.A., Baranov A.A., Ivanova Yu.I. RISK FACTORS OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE .....	22
Stolyar A.V., Aksel'rov M.A. LAPAROSCOPIC HERNIORRHAPHY. ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING THE OPERATION .....	27
Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L., Amidkhanova S.A., Kagantsov I.M. RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL HYPERINSULINISM: CORRELATION WITH PET/CT AND URGENT HISTOLOGICAL EXAMINATION .....	31
Semenyuta A.A., Novozhilov V.A., Kozlov Yu.A., Stepanova N.M., Milyukova L.P., Rasputin A.A., Baradieva P.A., Krasnov P.A., Ochirov Ch.B. ANALYSIS OF RECONSTRUCTIVE SURGERY IN NEWBORNS WITH INTESTINAL STOMAS .....	38

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Bazhina I.I., Koshkin S.V. APPLICATION OF GENETIC MARKERS FOR PREDICTION OF THE CURRENT OF DIFFERENT FORMS OF LICHEN PLANUS .....	44
Gorshkov A.S., Ipatov S.S., Kuklina G.V., Pechenkin D.V., Eremkin A.V. CYTOLOGICAL CHARACTERISTIC OF PERITONEAL EXSSUDATES IN MICE, PRIMED BY VARIOUS ACTIVATORS TO OBTAIN MACROPHAGES IN THE PRACTICE OF A HYBRIDOMA TECHNOLOGY .....	49
Grekhov I.A., Dolgova O.B. FORENSIC MEDICAL ASSESSMENT OF PECULIARITY OF MICROMORPHOLOGICAL CHANGES IN ACUTE FATAL DRUG POISONING IN YOUNG PEOPLE .....	53
Gulyaeva S.F., Sadykova O.M., Magomedov M.A., Ivonina T.A., Gulyaev P.V. THE INFLUENCE OF DRUG AND COMBINED NON-DRUG OUTPATIENT REHABILITATION PROGRAMS ON THE INDICATORS OF PHYSICAL PERFORMANCE, PSYCHOLOGICAL STATUS, QUALITY OF LIFE AND DENTAL HEALTH OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE .....	58
Olenskaya T.L. THE POSSIBILITY OF USING AN ACTIVE ORTHOSTATIC TEST TO ASSESS THE LIKELY RISK OF FATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN DIFFERENT AGE GROUPS .....	68
Iskakova A.N., Nurlanova G.N., Astrakhanov A.R., Zhumagaliyeva G.D., Kurmangazin M.S. DETERMINING THE PROGNOSTIC VALUE OF INDIRECT LIVER FIBROSIS INDICES IN CLINICAL PRACTICE .....	73
Kuklina G.V., Ipatov S.S., Eremkin A.V., Podvolotsky A.N., Gorshkov A.S. OBTAINING HYBRIDOMAS PRODUCING MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST STAPHYLOCOCCAL ENTEROTOXINS A AND B .....	77
Spitsin A.P., Zheleznova A.D., Kushkova N.E. FEATURES OF CEREBRAL AND SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN STUDENTS WITH NORMAL AND ELEVATED BLOOD PRESSURE .....	82
Urakova M.A., Bryndina I.G. INFLUENCE OF VAGUS PEPTIDERGIC MECHANISMS ON NON-RESPIRATORY FUNCTIONS OF THE LUNGS AND INTRACEREBRAL TNF- $\alpha$ ADMINISTRATION .....	86
Shulgina E.M., Karaulova L.V., Simonova Zh.G. APPLICATION OF LOGIT-REGRESSION MODEL AS A METHOD TO PREDICT HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY .....	90

## PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIEN

Voevodina S.G., Barinov E.Kh., Mal'tsev A.E. CAUSES OF EMERGENCY MEDICAL CARE ERRORS. DIAGNOSING AND TACTICS .....	97
Trukhan A.P., Samokhvalov I.M., Skakunova T.Yu., Ryadnov A.A., Grishin M.S., Myasnikov N.I. XCHARACTER OF DAMAGE IN EXPLOSIVE INJURIES OF PEACE TIME: A COMPARATIVE ANALYSIS OF TWO TERRORIST ACTS .....	102

## REVIEWS

Alekseeva T.A., Lutsai E.D., Zheleznov L.M., Shekhtman A.G., Volodin A.V. PECULIAR FEATURES OF INSTRUMENTAL EXAMINATION AND PREDICTORS IN CASES OF SEVERE COVID-19 LUNG DAMAGE .....	106
Kazakova Y.M. ANALYSIS OF THE APPLICATION OF THE INDICATOR OF MICROCRYSTALLIZATION OF ORAL FLUID FOR THE PURPOSE OF DIAGNOSING AND PREDICTING THE DEVELOPMENT OF DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL AND OTORINOLARYNGOLOGICAL REGION .....	111

## CLINICAL CASE

Prokop'ev E.S., Plekhov A.V., Onuchin M.A., Chunarev M.O., Salyakhutdinov R.R. TO THE QUESTION OF TREATMENT OF A PATIENT WITH PHLEGMON OF THE HERNIAL SAC .....	117
--	-----

<b>ANNIVERSARY .....</b>	<b>121</b>
--------------------------	------------

<b>OBITUARY .....</b>	<b>122</b>
-----------------------	------------

## БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЗОФАГОПЛАСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ УДЛИНЕНИЯ СЕГМЕНТОВ ПРИ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА

<sup>1,2</sup>Аксельров М.А., <sup>1,2</sup>Емельянова В.А., <sup>3</sup>Разин М.П.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: oria@yandex.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

В лечении атрезии пищевода у новорожденных в последние годы наметился впечатляющий прогресс, но по-прежнему сложности вызывают ситуации сочетания порока развития пищевода с пороками развития других органов и систем, атрезия пищевода и недоношенность, а также ситуации, когда диастаз между сегментами настолько большой, что выполнить первичную пластику пищевода не представляется возможным. Авторами проведено когортное ретроспективное исследование на основе результатов лечения 80 детей с атрезией пищевода, поступивших в Тюменскую областную клиническую больницу № 2 с 2008 по 2018 год. В группу 1 (преодолимый диастаз, первичный анастомоз) вошли 60 новорожденных (мальчиков 33 (55%), девочек 27 (45%), средняя масса тела 2713±143, недоношенных 16 (26,7%), средний срок гестации 38±0,6, средний диастаз 2,8±0,3 см, сопутствующие пороки развития – у 34 детей (56,6%). 57 больных имели нижний трахеопищеводный свищ и 3 детей – нижний+верхний. Пластика пищевода из торакотомного доступа выполнена 66,7%, торакоскопическое формирование анастомоза проведено 33,3%. В группу 2 (непреодолимый диастаз, элонгация пищевода) вошли 20 детей: у 9 детей выполняли циркулярную миотомию по А. Levaditis, у 11 – процедура элонгации пищевода по J.E. Foker. В этой группе мальчиков было 75%, средняя масса тела 2217±337, недоношенными родилось 55%, средний срок гестации 35,4±1,5, средний диастаз 4,5±0,5 см, сопутствующие пороки развития были у 70%. 85% имели нижний трахеопищеводный свищ, бес свищевая форма – у 15%; торакотомным доступом сформировано пятнадцать анастомозов, торакоскопически – два. Анализ показал, что выполнение удлинения пищевода для наложения анастомоза позволяет выполнить пластику при большом диастазе. Частота развития ранних послеоперационных осложнений у детей, которым наложен анастомоз с применением методов удлинения, статистически не отличается от частоты у детей, которым был наложен анастомоз без удлинения сегментов. Повышение летальности в группе детей, которым проходимость пищевода восстановлена с применением методов удлинения, статистически значимо выше, но имеет причинно-следственную связь с массой тела при рождении, сроком гестации и величиной диастаза, а не с применением методов удлинения и выбором оперативного доступа.

Ключевые слова: новорожденные, атрезия пищевода, диастаз, элонгация пищевода.

## IMMEDIATE AND REMOTE RESULTS OF ESOPHAGOPLASTY WITH THE APPLICATION OF SEGMENT ELONGATION IN ESOPHAGEAL ATRESIA

<sup>1,2</sup>Aksel'rov M.A., <sup>1,2</sup>Emelyanova V.A., <sup>3</sup>Razin M.P.

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: oria@yandex.ru

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625026, Tyumen, Melnikaite St., 75)

<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

Impressive progress has been made in treatment of esophageal atresia in newborns in recent years, but still there are difficulties caused by combination of esophagus malformation with malformation of other organs and organ systems, esophageal atresia and prematurity, as well as situations when diastasis between segments is so large that primary plastic surgery of the esophagus is not possible. The authors have conducted a cohort retrospective study based on the results of treatment of 80 children with esophageal atresia who were admitted to Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2 from 2008 to 2018. Group 1 (surmountable diastasis, primary anastomosis) included 60 newborns (33 boys (55%), 27 girls (45%)), average body weight 2713±143, 16 premature neonates (26.7%), average gestational age 38±0.6, mean diastasis 2.8±0.3 cm, concomitant malformations in 34 children (56.6%). 57 patients had a lower tracheoesophageal fistula and the other 3 had both, a lower and upper fistula. Plastic surgery of the esophagus with thoracotomy incision was performed in 66.7% of all the cases, thoracoscopic formation of anastomosis was performed in 33.3%. Group 2 (irresistible diastasis, esophagus elongation) included 20 children. 9 of them underwent Livaditis circular myotomy, other 11 underwent Foker procedure of esophagus elongation. In this group, there were 75% of boys, their average body weight was 2217±337, 55% were born prematurely, the average gestational age was 35.4±1.5, the average diastasis was

4.5±0.5 cm, and 70% had concomitant malformations. 85% had a lower tracheoesophageal fistula, 15% had a fistula-free form; 15 anastomoses were formed with thoracotomy, 2 – thoracoscopically. The research showed that esophagus elongation for anastomosis allows for plastic surgery in cases of large diastasis. The incidence of early postoperative complications in children who underwent anastomosis using lengthening technique does not statistically differ from that in children who underwent anastomosis without segment lengthening. The increase in mortality in the group of children whose esophageal patency was restored using lengthening technique is statistically significantly higher, but has cause-effect relationship with birth weight, gestational age and diastasis.

Keywords: newborns, esophageal atresia, diastasis, esophageal elongation.

## Введение

Врожденные пороки развития (ВПР) относятся к числу наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей и являются одной из главных причин детской инвалидности [1, 2]. К одним из сложных пороков развития, оперативное лечение которых проводится в периоде новорожденности, относится атрезия пищевода [3]. В последние годы достигнуты большие успехи в лечении пациентов с этой патологией. Однако остаются сложными такие вопросы, как сочетание порока развития пищевода с пороками развития других органов и систем, рождение с данным пороком недоношенного ребенка, а также ситуации, когда диастаз между сегментами настолько большой, что выполнить первичную пластику пищевода не представляется возможным [3–7].

Проблема большого диастаза между сегментами может быть решена двумя путями. Первый – замещение тканей пищевода тканями других органов (желудок, тонкая, толстая кишка) [5, 8–11]. Второй – использование собственных тканей пищевода с помощью их удлинения [4, 5, 12, 13].

Что лучше – использование трансплантата или удлинение пищевода для лечения атрезии пищевода с большим диастазом – на настоящее время достоверно не определено, в связи с чем приводимое нами исследование, анализирующее результаты эзофагопластики, выполненной с использованием методик дополнительного удлинения сегментов пищевода, может представлять для практикующих детских хирургов, занимающихся врожденной непроходимостью пищевода, определенный интерес и способствовать выбору лечебного подхода при выявлении этого порока развития.

Цель исследования: проанализировать результаты эзофагопластики у детей, оперированных в периоде новорожденности по поводу атрезии пищевода, анастомоз у которых был наложен с использованием дополнительного удлинения сегментов.

## Материал и методы

Проведено когортное ретроспективное исследование на основе результатов лечения 80 детей с атрезией пищевода, поступивших в ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» с 2008 по 2018 год.

Для оценки соматического статуса и принятия оптимального плана лечения применялась авторская программа для ЭВМ AtresophagAlgPro [14]. В алгоритме программы заложена балльная оценка риска летальности на основе таких показателей, как масса тела при рождении, наличие пороков сердца, наличие пневмонии и зависимость от ИВЛ до операции. В зависимости от количества баллов риск летальности оценивается как высокий, средний или низкий. Далее в зависимости от величины диастаза выбирался способ окончания операции.

Если сегменты пищевода удавалось соединить – формировали эзофаго-эзофагоанастомоз, в некоторых наблюдениях с выраженным натяжением. Эти 60 новорожденных и составили первую группу. Мальчиков было 33 (55%), девочек 27 (45%), средняя масса тела 2713±143 г (M±m). Недоношенными родилось шестнадцать детей (26,7%), средний срок гестации 38±0,6 недели, средний диастаз 2,8±0,3 см, сопутствующие пороки развития были у 34 детей (56,6%). 57 детей, что составляет 95%, страдали атрезией пищевода с нижним трахеопищеводным свищем и 3 детей (5%) имели сообщение с трахеей как нижнего, так и верхнего сегментов. Пластика пищевода из торакотомного доступа выполнена 40 (66,7%) пациентам. Трех из них (начало освоения оперативной эндоскопии) ликвидация трахеопищеводного свища выполнена торакоскопически с конверсией для формирования анастомоза. Торакоскопическое формирование анастомоза проведено 20 (33,3%) детям первой группы.

Во вторую группу вошли 20 детей, которым после максимально возможной мобилизации сегментов пищевода свести их, из-за большого диастаза, не удалось. При расстоянии между оральным и аборальным концами до 2 см у 9 детей выполняли циркулярную миотомию по А. Levaditis, которая позволила наложить эзофаго-эзофагоанастомоз. Одиннадцати детям выполнена процедура элонгации пищевода по J.E. Foker. Восьмерым из них вторым этапом (7–10-е сутки) сформирован анастомоз, причем двум для его создания потребовалось выполнить миотомию верхнего сегмента. Двум детям анастомоз не был выполнен, так как они умерли до второго этапа. Причина смерти – сердечно-сосудистая недостаточность на фоне врожденного порока сердца. Одному ребенку преждевременно закончили тракцию в связи с недостаточностью швов на трахее, потребовавшей повторной операции. В этой группе мальчиков было пятнадцать (75%), девочек – пять (25%), средняя масса тела 2217±337 г, недоношенными родилось одиннадцать детей (55%), средний срок гестации 35,4±1,5 недели, средний диастаз 4,5±0,5 см, сопутствующие пороки развития были у четырнадцати детей (70%). 17 детей (85%) имели нижний трахеопищеводный свищ. Бессвищевая форма атрезии была у 3 (15%) детей. Во второй группе торакотомным доступом сформировано пятнадцать (88%) анастомозов, торакоскопически – два (22%).

Для оценки течения ближайшего послеоперационного периода проводили анализ зафиксированных осложнений. Для изучения катамнеза и качества жизни прооперированных нами детей, с применением удлинения сегментов, мы использовали метод анкетирования. Родителям задавались вопросы о том, как они оценивают состояние здоровья своих детей в настоящий момент, как питается ребенок, какую по кон-

систенции пищу ест, у каких специалистов наблюдается в настоящее время, как часто болеет острыми респираторными заболеваниями, есть ли у ребенка бронхообструктивный синдром, выполнялось ли ребенку бужирование пищевода после выписки, были ли другие операции на пищевode, а также посещает ли ребенок детский сад или школу, спортивные и (или) творческие секции и кружки. Из двадцати детей к моменту проведения анкетирования были живы двенадцать. Анкеты получены от девяти родителей.

Для оценки нормальности распределения количественных величин использовали критерий Шапиро – Уилка, при однородности дисперсий – критерий Барлетта. Оценка равенства математических ожиданий двух случайных величин проводилась с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Для величин, в которых не подтвердилось наличие нормального распределения, использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи между двумя переменными проводился с использованием точного теста Фишера. Взаимосвязь количественных и качественных величин оценивалась с использованием корреляционно-регрессионного анализа. Значимость коэффициентов регрессии

оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, осуществлялась проверка факторных признаков на мультиколлинеарность. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости  $p < 0,05$ . Статистическую оценку результатов исследования проводили с использованием лицензионных программ RStudio и Microsoft Excel.

### Результаты и их обсуждение

Распределение в обеих группах не отличалось от нормального ( $p=0,7924$ ,  $p=0,2647$ ) с однородностью дисперсий ( $p=0,08836$ ), что позволило провести проверку разности средних значений в исследуемых группах. Выявлены статистически значимые различия между средними значениями массы тела при рождении ( $p=0,01317$ ), средним сроком гестации ( $p=0,004827$ ), средним диастазом в исследуемых группах ( $p=1,864$ ). Выявлено, что дети, которым проводилось удлинение пищевода, изначально представляли более сложную когорту пациентов, так как были чаще недоношенными, маловесными и имели больший диастаз между сегментами пищевода. Осложнения, возникшие в послеоперационном периоде, у детей двух групп представлены в таблице.

Таблица

Осложнения, зафиксированные у детей после пластики пищевода

	Абс. число детей с признаком	Абс. число детей без признака	Итого		p (Фишера)
			Абс.	%	
Несостоятельность анастомоза					
Первая группа	4	56	60	6,7	≈1
Вторая группа	1	16	17	5,9	
ГЭРБ					
Первая группа	5	55	60	8,3	0,1021
Вторая группа	4	16	20	23,5	
Стеноз					
Первая группа	19	41	60	37,1	≈1
Вторая группа	5	15	20	29,4	
Хилоторакс					
Первая группа	3	57	60	5,0	0,13440
Вторая группа	3	17	20	17,6	
Летальность					
Первая группа	5	55	60	7,5	0,02425
Вторая группа	6	14	20	35,3	

По имеющимся данным нельзя сделать вывод о наличии статистически значимых различий в частоте проявления осложнений в двух изучаемых группах.

Проведя регрессионный анализ зависимости послеоперационных осложнений (включая летальные случаи) от массы тела, срока гестации, диастаза, применяемого операционного метода (торакоскопия, торакотомия), длительности операции, наличия врожденного порока сердца и хромосомных изменений, мы выявили, что единственным значимым фактором является величина диастаза. При использовании модели прогноз наличия осложнений является верным в 63% случаев и показывает, что каждый сантиметр диастаза увеличивает риск возникновения послеоперационных осложнений на 12%.

Изучив анкеты, заполненные родителями детей, пищеводный анастомоз которым формировался с использованием методик удлинения, мы выявили, что лишь один ребенок из девяти на момент анкетирования

имел задержку физического развития. Это была девочка, родившаяся с массой тела 980 г, вторая из двойни, у которой развилось внутрижелудочковое кровоизлияние IV степени с последующим развитием гидроцефалии, потребовавшей выполнения шунтирования желудочковой системы головного мозга. Остальные 8 детей, несмотря на то, что после выписки из стационара нуждались в бужировании пищевода, физически развивались в соответствии с возрастом, не имели функциональных нарушений со стороны пищевода и принимали пищу по консистенции в соответствии с возрастом.

Шесть детей посещают общеобразовательные учреждения, трое – спортивные секции (футбол, горные лыжи), двое посещают театральный кружок, двое детей занимаются вокалом, один ребенок посещает кружок поделок из природного материала.

Результаты анкетирования представлены на рисунке 1.



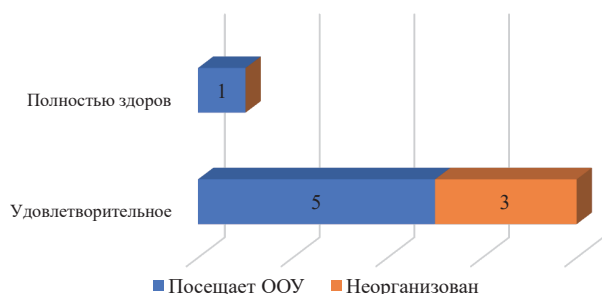


Рис. 1. Качество здоровья детей и участие их в образовательной деятельности

Важным показателем исхода лечения атрезии пищевода является сохранение функциональности пищевода. Оценить это можно по степени измельченности пищи, которую может принимать ребенок. На момент анкетирования двое детей ели пищу, специально измельченную для них. Из них один (возраст 1 год и 8 месяцев) с органическим поражением центральной нервной системы (окклюзионная гидроцефалия, вентрикуло-перитонеальное шунтирование) с исходом в детский церебральный паралич. Второго ребенка (1 год и 1 месяц) ел пищу, измельченную блендером, что является вариантом нормы для этого возраста. Остальные дети ели любую пищу, однако родители отмечали, что иногда детям сложно проглотить пищу и требуется выпить воды для облегчения глотания (рис. 2).

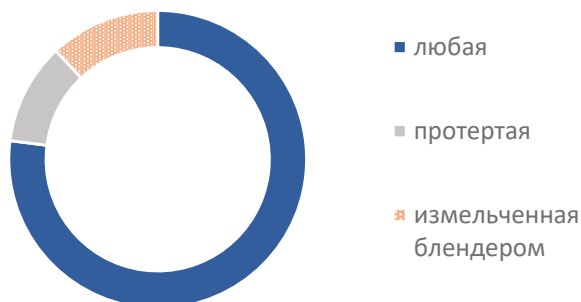


Рис. 2. Измельченность употребляемой пищи на момент анкетирования

## Заключение

Анализ результатов показал, что выполнение удлинения пищевода для наложения анастомоза позволяет выполнить пластику при большом диастазе. Частота развития ранних послеоперационных осложнений у детей, которым наложен анастомоз с применением методов удлинения, статистически не отличается от частоты у детей, которым был наложен анастомоз без удлинения сегментов. Повышение летальности в группе детей, которым проходимость пищевода восстановлена с применением методов удлинения, статистически значимо выше, но имеет причинно-следственную связь с массой тела при рождении, сроком гестации и величиной диастаза, а не с применением методов удлинения и выбором оперативного доступа.

Целью пластики пищевода при его атрезии является восстановление нормального пути питания. Наши результаты показывают, что пищевод сохраняет

свою функциональность при его пластике с применением удлиняющих методик. Исходя из полученных данных, можно рекомендовать выполнять удлинение пищевода в тех случаях, когда это необходимо. Выбор способа удлинения зависит от величины диастаза.

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/References

- Аксельров М.А., Карпова И.Ю., Пятилышнова О.М. Снижение младенческой смертности от врожденной патологии путем развития хирургии новорожденных // Медицинская наука и образование Урала. 2018. № 4. С. 118–122. [Aksel'rov M.A., Karpova I.Yu., Pyatilyshnova O.M. Reduction of infant mortality from congenital pathology through the development of newborn surgery. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. Science and education of the Urals. 2018; 4: 118–122. (In Russ.)]
- Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет по основным классам болезней в 2000–2018 гг. Федеральная служба государственной статистики. [Zabolevaemost' detei v vozraste 0-14 let po osnovnym klassam boleznei v 2000–2018 gg. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.gks.ru/folder/13721>. Ссылка активна на 12.04.2020.
- Барская М.А., Хасянзянов А.К., Новоженев Е.Н., Осипов Н.Л., Ямалиев А.Т. Результаты лечения детей с атрезией пищевода // Современные проблемы науки и образования 2016. № 6. [Barskaya M.A., Khasyanzyanov A.K., Novozhenov E.N., Osipov N.L., Yamaliev A.T. Results of treatment of children with esophageal atresia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 6. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25694>. Ссылка активна на 12.04.2020.
- Ажимаматов Х.Т., Эргашев Б.Б., Мирзакаримов Б.Х., Тошматов Х.З., Тошбоев Ш.О. Современный взгляд к выбору тактики хирургического лечения атрезии пищевода у новорожденных // Новый день в медицине. 2020. № 1 (29). С. 14–17. [Azhimamatov H.T., Ergashev B.B., Mirzakarimov B.H., Toshmatov H.Z., Toshboev Sh.O. Modern view on the choice of tactics for surgical treatment of esophageal atresia in newborns. *Novyi den' v meditsine*. 2020; 1 (29): 14–17.
- Van der Zee D.C., Bagolan P., Faure C. Position Paper of INoEA Working Group on Long-Gap Esophageal Atresia: For Better Care. Electronic resource. *Front. Pediatr.* 2017; 5. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00063/fulldoi.org/10.3389/fped.2017.00063>. DOI: 10.3389/fped.2017.00063.
- Van Lennep M., Singendonk M.M.J., Dall'Oglio L., Gottrand F., Krishnan U., Terheggen-Lagro S.W.J., Omari T.I., Benninga M.A., Van Wijk M.P. Oesophageal atresia. Electronic resource. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019; 5. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0077-0#citeas>. DOI: 10.1038/s41572-019-0077-0.
- Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П., Галкин В.Н., Сухих Н.К. Большой диастаз при атрезии пищевода: пути решения проблемы // Вятский медицинский вестник. 2018. № 1 (57). С. 57–64. [Aksel'rov M.A., Emelyanova V.A., Razin M.P., Galkin V.N., Sukhikh N.K. Large diastasis in esophageal atresia: ways to solve the problem. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2018; 1 (57): 57–64. (In Russ.)]

8. Алхасов А.Б., Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г., Чундокова М.А., Гебекова С.А. Сравнительный анализ результатов лечения детей с атрезией пищевода после отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза и колоэзофагопластики // Детская хирургия. 2017. Т. 21. № 5. С. 228–233. [Alkhasov A.B., Razumovsky A.Yu., Mokrushina O.G., Chundokova M.A., Gebekova S.A. Comparative analysis of the results of treatment of children with esophageal atresia after delayed esophago-esophagoanastomosis and coloesophagoplasty. *Detskaya khirurgiya*. 2017; 21 (5): 228–233. (In Russ.)]

9. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Мокрушина О.Г., Куликова Н.В., Гебекова С.А. Отсроченный эзофаго-эзофагоанастомоз при атрезии пищевода // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. VII. № 1. С. 17–23. [Razumovsky A.Yu., Alkhasov A.B., Mokrushina O.G., Kulikova N.V., Gebekova S.A. Delayed esophago-esophagoanastomosis in esophageal atresia. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017; VII (1): 17–23. (In Russ.)]

10. Разумовский А.Ю., Чумакова Г.Ю. Пластика пищевода желудком // Детская хирургия. 2017. Т. 2. № 3. С. 153–157. [Razumovsky A.Yu., Chumakova G.Yu. Plastic surgery of the esophagus by the stomach. *Detskaya khirurgiya*. 2017; 21 (3): 153–157. (In Russ.)] doi:http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-3-153-157.

11. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Чундокова М.А., Куликова Н.В., Гебекова С.А. Сравнение результа-

тов отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза и колоэзофагопластики у детей с атрезией пищевода // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 50–55. [Razumovsky A.Yu., Alkhasov A.B., Chundokova M.A., Kulikova N.V., Gebekova S.A. Comparison of the results of delayed esophago-esophagoanastomosis and coloesophagoplasty in children with esophageal atresia. *Doktor. Ru*. 2017; 12 (141): 50–55. (In Russ.)]

12. Zani A., Cobellis G., Wolinska J., Chiu P.P., Pierro A. Preservation of native esophagus in infants with pure esophageal atresia has good long-term outcomes despite significant postoperative morbidity. *Pediatr. Surg. Int.* 2016; 32 (2): 113–7. DOI: 10.1007/s00383-015-3821-x.

13. Фокер Д., Козлов Ю.А. Процедура Фокера (Foker) – стратегия индукции роста пищевода путем его вытяжения // Детская хирургия. 2016. Т. 20. № 2. С. 102–109. [Foker J., Kozlov Yu.A. The Foker procedure is a strategy for inducing the growth of the esophagus by stretching it. *Detskaya khirurgiya*. 2016; 20 (2): 102–109. (In Russ.)]

14. Емельянова В.А., Аксельров М.А. AtresophagAlgPro. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2017619248 от 17.08.2017. Заявка № 2017616047 от 21.06.2017. Дата обращения: 20.05.2021 г. [Emel'yanova V.A., Aksel'rov M.A. AtresophagAlgPro. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM RU 2017619248 ot 17.08.2017. Application no. 2017616047 dated 21.06.2017. Accessed 20.05.2021. (In Russ.)]

УДК 618.15-008.87-022.7-08

DOI 10.24412/2220-2021-3-8-11

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

<sup>1</sup>Гречканев Г.О., <sup>1</sup>Стрелец И.О., <sup>2</sup>Никишов Н.Н., <sup>1</sup>Гулян Ж.И., <sup>1</sup>Кокова Р.Р.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1), e-mail: ggrechkanev@mail.ru

<sup>2</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14)

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения бактериального вагиноза путем включения в состав лечения озонотерапии. **Обследовано 60 пациенток с подтвержденным диагнозом рецидивирующего бактериального вагиноза. Пациентки I группы (30 человек) получали эрадикационную терапию, согласно действующим клиническим рекомендациям, в виде: метронидазол по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней. 30 женщин II группы параллельно получали ректальные инсуффляции озono-кислородной смеси № 7 и терапию тампонами с озонированным оливковым маслом № 10. Все пациентки по завершении первого этапа терапии получали курс пробиотиков интравагинально. С целью контроля эффективности проводимого лечения использовалось физикальное, бактериоскопическое, бактериологическое, иммунологическое исследование до начала и через 3 месяца после окончания соответствующей терапии. Оценка уровня локального иммунитета основывалась на определении уровней лизоцима, секреторного иммуноглобулина А (S-IgA), интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6, ИЛ-10). Было установлено, что комбинированное с использованием озонотерапии лечение оказывает выраженный клинический эффект и иммунокорригирующее действие, приводя к повышению уровней лизоцима, S-IgA, ИЛ-10 при снижении ИЛ-6. В группе I изменения в иммунологических показателях отсутствовали, в результате чего содержание лизоцима оказалось во II группе в 1,44 раза, S-IgA в 1,85 раза, ИЛ-10 в 1,67 раза выше, чем в I группе, а ИЛ-6, соответственно, в 1,4 раза ниже ( $p < 0,05$  во всех случаях). Рецидивы заболевания в течение года отмечались в группе с озонотерапией в 1,6 раза реже, чем после традиционного лечения. Таким образом, полученные нами позитивные клиническо-иммунологические эффекты, очевидно, связаны с действием озона. При этом достигнутые клинические результаты в плане снижения частоты рецидивов не являются оптимальными, что является основанием для дальнейшего научного поиска. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о позитивном влиянии комбинированной терапии с использованием озонотехнологий на клинико-иммунологические показатели больных рецидивирующим бактериальным вагинозом.**

**Ключевые слова:** рецидивирующий бактериальный вагиноз, озонотерапия, иммунитет.

## COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS

<sup>1</sup>Grechkanev G.O., <sup>1</sup>Strelets I.O., <sup>2</sup>Nikishov N.N., <sup>1</sup>Gulyan J.I., <sup>1</sup>Kokova R.R.

<sup>1</sup>Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia (603950, Nizhny Novgorod, Minin & Pozharsky sq., 10/1), e-mail: ggrechkanev@mail.ru

<sup>2</sup>Medical Institute of State Autonomic Institution Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia (236016, Kaliningrad, A. Nevsky St., 14)

**The aim of the study: to increase the effectiveness of the treatment of bacterial vaginosis by including ozone therapy in the treatment. 60 patients with a confirmed diagnosis of recurrent bacterial vaginosis were examined. Patients of group I (30 people) received eradication therapy, according to the current clinical recommendations, in the form of: metronidazole 500 mg per os 2 times a day for 7 days. 30 women of group II simultaneously received rectal insufflation of ozone-oxygen mixture N.7 and therapy with tampons with ozonated olive oil N.10. All patients received a course of probiotics intravaginally at the end of the first stage of therapy. In order to control the effectiveness of the treatment, physical, bacterioscopic, bacteriological, and immunological studies were used before and 3 months after the end of the corresponding therapy. The assessment of the level of local immunity was based on the determination of the levels of lysozyme, secretory immunoglobulin A (S-IgA), interleukins 6 and 10 (IL-6, IL-10). It was found that the combined treatment with the use of ozone therapy has a pronounced clinical effect and immunocorrective effect, leading to an increase in the levels of lysozyme, S-IgA, IL-10 with a decrease in IL-6. In group I, there were no changes in immunological parameters, as a result of which in group II the lysozyme content was 1.44 times, S-IgA 1.85 times, IL-10 1.67 times higher than in group I, and IL-6, respectively, 1.4 times lower ( $p < 0.05$ ). Relapses of the disease during the year were observed in the group with ozone therapy 1.6 times less often than after traditional treatment. Thus, the positive clinical and immunological effects we have obtained are obviously related to the effect of ozone. At the same time, the achieved clinical results in terms of reducing the frequency of relapses are not optimal, which is the basis for further scientific research. Based on the conducted studies, it can be concluded that the combination therapy with the use of ozone technologies has a positive effect on the clinical and immunological parameters of patients with recurrent bacterial vaginosis.**

Keywords: recurrent bacterial vaginosis, ozone therapy, immunity.

### Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) является актуальной проблемой гинекологии в связи с широким распространением данной патологии [1], а также с теми рисками, которые он создает для гестационного процесса, родов и послеродового периода, различного рода хирургических вмешательств [2, 3]. Рецидивирующий характер заболевания оказывает негативное влияние на качество жизни женщин, отдельного внимания заслуживает кофакторная роль возбудителей БВ в реализации онкопотенциала вируса папилломы человека (ВПЧ) [4]. БВ, поражая слизистую влагалища, не является классическим воспалением, а представляет собой инфекционный синдром, характеризующийся нарушениями качественного состава вагинального биотопа с преобладанием облигатных и факультативных анаэробов в резко повышенных концентрациях с параллельным снижением содержания лактобацилл [5, 6]. Одним из факторов, обеспечивающих вирулентность БВ-ассоциированных микроорганизмов, в частности, гарднерелл, и их устойчивость к терапии, является способность образовывать биопленки [7] как между собой, так и с другими микроорганизмами и даже некоторыми видами лактобацилл. Все это снижает эффективность терапии и нацеливает на поиск дополнительных лечебных факторов, в т.ч. немедикаментозных.

В настоящее время никем не оспаривается двухэтапная терапия БВ, предусматривающая эрадикацию возбудителей заболевания с параллельным или последовательным назначением пробиотика [8]. В качестве фактора усиления терапии рекомендуют различные методики, основанные на применении бактериофагов, оксигенированных растворов [9], как оказывающие позитивное воздействие на местный иммунитет влагалища. Описано успешное применение ряда методик озонотерапии в комплексном лече-

нии БВ [10], при этом не все они удобны для практического применения.

Нам представлялось, что наиболее целесообразным как с точки зрения эффективности, так и комплектности будет сочетанное применение местной озонотерапии в виде тампонов с озонированным маслом и системного воздействия озоном путем его ректальных инсуффляций.

Цель работы: повысить эффективность лечения бактериального вагиноза путем включения в состав лечения озонотерапии.

### Материал и методы

Обследовано 60 пациенток с подтвержденным диагнозом БВ. Пациентки I группы (30 человек) получали эрадикационную терапию, согласно действующим клиническим рекомендациям, в виде: метронидазол по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней. 30 женщин II группы параллельно получали ректальные инсуффляции озono-кислородной смеси № 7 (процедуры проводились в утренние часы в условиях гинекологического кабинета) и терапию тампонами с озонированным оливковым маслом № 10 (пациентки устанавливали тампоны самостоятельно в домашних условиях). В работе использовался отечественный аппарат озонотерапии Medozons-ВМ.

Все пациентки по завершении первого этапа терапии получали курс пробиотиков интравагинально – лактобактерии (*Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней.

С целью контроля эффективности проводимого лечения использовались физикальное, бактериоскопическое, бактериологическое, иммунологическое исследование до начала и через 3 месяца после окончания соответствующей терапии.

Оценка уровня локального иммунитета основывалась на определении уровней лизоцима, секреторного иммуноглобулина А (S-IgA), интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ-6, ИЛ-10).

Лизоцимную активность вагинального секрета определяли нефелометрическим методом на аппарате СФЭК-56. Содержание во влагалищном секрете S-IgA, цитокинов выявляли методом ИФА на тест-системах «Вектор-Бест» (Новосибирск), «Протеиновый контур» (С.-Петербург).

Клиническое наблюдение за пациентками продолжалось в течение 12 месяцев.

Статистическая обработка данных клинических и лабораторных исследований проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета «МЕДСТ», программы «Статистика 6,0». Достоверность различия признаков устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента, за достоверные признавали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Исходно пациенток с БВ обеих групп беспокоили жалобы на выделения с неприятным («рыбным») запахом, дискомфорт во влагалище, диспареуния. Диагноз БВ был установлен в соответствии с критериями Амселя.

Сопоставление непосредственных клинических результатов лечения в группах показало, что купирование жалоб пациенток II группы происходило уже после 3-го дня лечения, в то время как в I группе эффект достигался только после полного завершения первого этапа лечения (антибактериальной терапии).

После стандартного курса (первого его этапа) лечения пациенток I группы исследование показало купирование БВ по критериям Амселя в обеих группах

больных, однако наличие нормоценоза было зафиксировано в I группе только у 30% пациенток, в то время как у 60% выявлялся промежуточный тип биоценоза влагалища (рис. 1). Во II группе картина нормоценоза была достигнута у 94,2% пациенток, и только у 6,6% бактериоскопия показала промежуточный тип мазка.

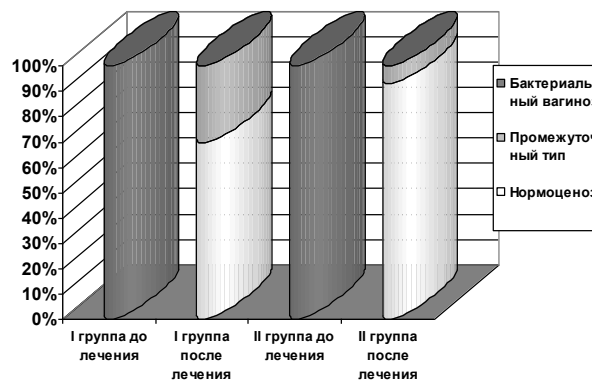


Рис. 1. Влияние традиционного лечения (I группа) комбинированного с озонотерапией (II группа) на микробиоценоз влагалища у больных бактериальным вагинозом

Анализ уровней факторов местной иммунной защиты исходно не выявил различий в группах (табл.1).

Повторное их исследование через 3 месяца после окончания лечения показало (табл. 1), что в I группе все исследуемые показатели местного иммунитета оставались на прежнем уровне.

Таблица 1

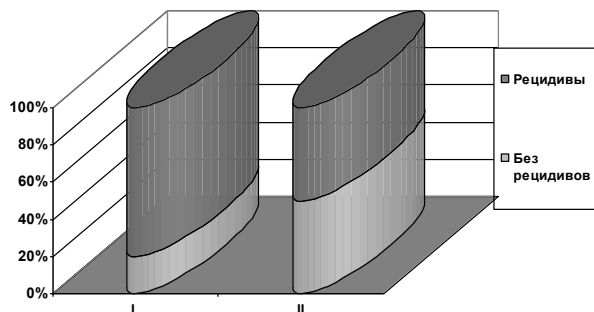
Влияние традиционного лечения (I группа) и комбинированного с озонотерапией (II группа) на показатели местного иммунитета влагалища больных бактериальным вагинозом

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лизоцим, %	20,2±0,8	21,0±0,5	22,5±0,4	32,3±0,73* **
S-IgA, г/л	0,014±0,001	0,013±0,002	0,015±0,002	0,024±0,001* **
ИЛ-6, пг/мл	265,2±9,3	244,0±8,3*	240,3±10,2	172,5±8,6* **
ИЛ-10, пг/мл	26,1±2,5	27,1±0,9	24,7±0,7	45,3±0,8* **

\* – x – коэффициент достоверности различий по сравнению исходным уровнем ( $p < 0,05$ ).

\*\* – x – коэффициент достоверности различий по сравнению с первой группой ( $p < 0,05$ ).

Во II группе, напротив, отмечалась очевидная динамика – имел место рост уровня лизоцима с 22,5±0,4% до 32,3±0,73%, т.е. на 43,6% ( $p < 0,05$ ), S-IgA с 0,015±0,002 г/л до 0,024±0,001 г/л, т.е. на 60,0% ( $p < 0,05$ ). В группе II отмечалось снижение уровня ИЛ-6 с 240,3±10,2 пг/мл до 172,5±8,6 пг/мл, т.е. на 30,7% ( $p < 0,05$ ). Содержание ИЛ-10 возросло с 24,7±0,7 пг/мл до 45,3±0,8 пг/мл, т.е. на 83,4% ( $p < 0,05$ ). В результате содержание лизоцима оказалось во II группе в 1,44 раза, S-IgA в 1,85 раза, ИЛ-10 в 1,67 раза выше, чем в I группе, а ИЛ-6, соответственно, в 1,4 раза ниже ( $p < 0,05$ ).



Последующее клиническое наблюдение в течение 1 года показало (рис. 2), что в I группе рецидивы БВ имели место у 80% пациенток. Использование озонотерапии в составе комплексного лечения у больных II группы имело следствием меньшую частоту рецидивов БВ, которые были отмечены в 50% случаев.

Рис. 2. Влияние традиционного лечения (I группа) и комбинированного с озонотерапией лечения (II группа) на частоту рецидивов бактериального вагиноза в течение года

Как утверждают отечественные и зарубежные авторы [11, 12], именно рецидивирующий характер БВ обуславливает значимость данной проблемы. В основе неудовлетворительных результатов терапии лежит совокупность факторов патогенеза БВ, включающая иммунные нарушения на локальном уровне. Полученные нами позитивные клинические эффекты, очевидно, связаны с иммунокорректирующим действием озона, которое широко известно и активно используется в медицине [13]. При этом достигнутые долгосрочные результаты не являются оптимальными, что является основанием для поиска факторов усиления терапевтического потенциала и полностью соответствует мировым трендам [14].

### Заключение

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о позитивном влиянии комбинированной терапии с использованием озонотехнологий на клинико-иммунологические показатели больных рецидивирующим бактериальным вагинозом. Исследования по дальнейшему улучшению результатов лечения продолжаются.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Reiter S., Kellogg-Spaldt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad. Med.* 2019; 131 (1): 8–18. DOI: 10.1080/00325481.2019.1546534.
2. Brabant G. Vaginose bactérienne et prématurité spontanée [Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016 Dec; 45 (10): 1247–1260. French. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.014.
3. Soper D.E. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2020 Mar; 222 (3): 219–223. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.002.
4. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis – A brief synopsis of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 245: 143–148. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
5. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E., Tamhane A., Chattopadhyay D., Cerca N., Schwebke J.R. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2019; 220(9): 1399–1405. DOI: 10.1093/infdis/jiz342.
6. Muzny C.A., Łaniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020; 33 (1): 59–65. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000620. PMID: 31789672; PMCID: PMC7265982.
7. Machado A., Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2015 Dec. 15; 212 (12): 1856–61. DOI: 10.1093/infdis/jiv338.
8. Bagnall P., Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA.* 2017 Dec; 30 (12): 15–21. DOI: 10.1097/01.JAA.0000526770.60197.fa.
9. Sidorova I.S., Belopol'skaia Kh.A. Modern ways of treating female genital infections. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2012; (4): 4–10. Russian. PMID: 22834321.
10. Yarustovskaya O.V., Kulikov A.G., Shtro L.P. Ozonotherapy as an efficient component of the combined treatment of the patients presenting with bacterial vaginosis. *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* 2015; 92 (5): 45–49. Russian. DOI: 10.17116/kurort2015545-49.
11. Faught B.M., Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2019 Sep; 28 (9): 1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
12. Phillips N.A. Recurrent Bacterial Vaginosis: A Recurrent Clinical Dilemma. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2019; 28 (9): 1179. DOI: 10.1089/jwh.2019.7969. PMID: 31509096.
13. Smith N.L., Wilson A.L., Gandhi J., Vatsia S., Khan S.A. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med. Gas. Res.* 2017 Oct 17; 7 (3): 212–219. DOI: 10.4103/2045-9912.215752.
14. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current Treatment of Bacterial Vaginosis – Limitations and Need for Innovation. *J. Infect. Dis.* 2016. 15; 214 Suppl. 1. (Suppl. 1): S14–20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159.

УДК: 616-001.6-07-08-053

DOI 10.24412/2220-2021-3-11-17

## ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ТРАВМАТИЧЕСКИМ ВЫВИХОМ НАДКОЛЕННИКА НА ФОНЕ СИСТЕМНОГО ВОВЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Лукаш А.А., Пискалов А.В., Пономарев В.И.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: omskdetchir@mail.ru

**Цель исследования** – обосновать необходимость раннего оперативного лечения детей с вывихом надколенника, произошедшим при травме, при наличии у них признаков системного вовлечения соединительной ткани с проявлениями в области коленного сустава. В данной работе представлен анализ результатов лечения 257 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет в период с 2014 по 2019 год. Пациенты с вывихом надколенника были разделены на 3 группы: основную клиническую группу, в которой у пациентов были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани и применялось раннее оперативное лечение; группу клинического сравнения, в которой у пациентов также были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани, но применялись консервативные методы лечения; контрольную группу, в которой у пациентов был вывих надколенника без дисплазии соединительной ткани, получивших консервативное лечение. У пациентов основной группы на основании шкалы оценки результатов лечения и опросника Kujala отмечался положительный результат в 100% случаев. В группе клиническо-

го сравнения лечение оказалось успешным только у 48% пациентов. У всех пациентов контрольной группы достигнуты хорошие результаты лечения. Пациенты, поступающие с впервые возникшим вывихом надколенника, произошедшим при травме, должны быть обследованы на наличие отклонений в строении коленного сустава, присущих системному вовлечению соединительной ткани, как компенсированной формы диспластического вывиха, спровоцированного травмой. Пациентам с вывихом, при наличии предрасполагающих факторов в строении коленного сустава, на фоне минимальной травмы, показано оперативное лечение, как и пациентам с диспластическим вывихом надколенника и высоким риском неудовлетворительного результата консервативного лечения.

Ключевые слова: коленный сустав, вывих надколенника, заболевания соединительной ткани.

## CHOICE OF TREATMENT TACTICS IN CHILDREN WITH PRIMARY TRAUMATIC DISLOCATION OF THE PATELLA INCLUDING SYSTEMIC INVOLVEMENT OF CONNECTIVE TISSUE

Lukash A.A., Pisklakov A.V., Ponomarev V.I.

Omsk State Medical University, Russia, Omsk, (644099, Omsk, Lenin St., 12), e-mail: omskdetchir@mail.ru

The aim of the study was to substantiate the urgency of early surgical treatment for trauma-induced patellar dislocation in children in case they have signs of systemic involvement of connective tissue manifested in and around the knee joint. This paper presents analysis of the results of treatment given to 257 patients aged 6–17 y.o. in the period from 2014 to 2019. Patients with patellar dislocation were divided into 3 groups: the main clinical group (patients had signs of connective tissue dysplasia and were given early-start surgical treatment); a clinical comparison group (patients also showed signs of connective tissue dysplasia and were given conservative methods of treatment); the control group (patients had patellar dislocation without connective tissue dysplasia). In patients of the main group, on the basis of the scale for assessing the results of treatment and the Kujala questionnaire, a positive result was noted in 100% of cases. In the clinical comparison group, treatment was successful in only 48% of cases. All patients in the control group proved good treatment results. Patients presenting with new-onset trauma-induced patellar dislocation should be examined for abnormalities in the structure of the knee joint characteristic of systemic involvement of connective tissue, as a compensated form of dysplastic dislocation due to a trauma. Surgical treatment is indicated to patients with dislocation in case there are some predisposing factors in the structure of the knee joint and at least a minimal trauma, as well as to patients with dysplastic patellar dislocation and a high risk of an unsatisfactory result after conservative treatment.

Keywords: knee joint, patellar dislocation, connective tissue diseases.

### Введение

Известно, что одним из наиболее частых повреждений коленного сустава у детей является вывих надколенника. Его распространенность составляет 15–20% от всех закрытых травм коленного сустава [1]. По статистике, первичный вывих надколенника составляет от 5,8 до 29 случаев на 100 000 населения [2]. Первичные вывихи надколенника сопровождаются разрывом его медиальных удерживающих структур, часто с хондральными и остеохондральными переломами наружного мыщелка бедренной кости и надколенника [3]. Отдаленные последствия первичного острого вывиха надколенника включают в себя рецидивирующие вывихи, нестабильность надколенника, повреждение хряща, боль, ограничение повседневной жизнедеятельности и пателлофemorальный остеоартрит [4]. До сих пор нет единого мнения относительно тактики ведения пациентов с вывихом. Ситуация также осложняется тем, что в основном все исследования в этой области в силу ряда причин затрагивают пациентов детского возраста. Есть как явные приверженцы первичного консервативного ведения пациентов [5, 6], так и сторонники раннего оперативного лечения [7]. Во многом это связано с недостаточно точной диагностикой причин вывиха. Большинство авторов признает, что врожденный вывих надколенника является проявлением диспластических изменений опорно-двигательной системы [8, 9, 10]. В случае же первичного вывиха надколен-

ника, полученного на фоне травмы, только в единичных литературных источниках фигурирует диагноз дисплазия соединительной ткани [11]. Анализ результатов консервативного лечения острого вывиха надколенника, представленных в литературе, говорит о высоком риске возникновения рецидивов. По разным данным, рецидив вывиха надколенника возникает у 17–59% пациентов после консервативного лечения [12]. Преобладание консервативной тактики лечения острых вывихов надколенника, по данным Г.Д. Лазишвили, связано с неправильной постановкой диагноза и отсутствием четких алгоритмов при лечении данных пациентов [13]. Все же многие клиницисты обоснованно придерживаются тактики первичного консервативного лечения вывиха надколенника [2, 6]. Так, Котельников Г.П. с соавт., сравнив различные виды лечения вывихов надколенника, пришли к выводу, что оперативное лечение показано при рецидиве вывиха, в то время как консервативные методы лечения дают неплохие результаты при первичном вывихе [14]. Ввиду неудовлетворенности результатами лечения и неясности в этиологии вывиха клиницисты стали искать предрасполагающие к вывиху факторы при первичном травматическом вывихе, приходя к выводу, что пациенты с низким риском нестабильности могут лечиться консервативно, тогда как хирургическое вмешательство следует рассматривать для пациентов с высоким риском вывиха [15, 16, 17].

С учетом вышесказанного мы считаем необходимым проводить более углубленное обследование пациентов при поступлении их с диагнозом посттравматический вывих надколенника с целью выявления причин вывиха и при наличии отклонений от возрастной нормы в строении коленного сустава отдавать предпочтение оперативным видам лечения.

Цель работы – обосновать необходимость раннего оперативного лечения детей с вывихом надколенника, произошедшим при травме при наличии у них признаков системного вовлечения соединительной ткани с проявлениями в области коленного сустава.

### Материал и методы

В данной работе представлен наш опыт обследования и лечения пациентов с первичным вывихом надколенника, произошедшем при травме, диагностический и лечебный алгоритм для данных пациентов с анализом результатов лечения 257 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет в период с 2014 по 2019 год.

Преобладали пациенты в возрасте 14–17 лет. Пациенты с вывихом надколенника были разделены на 3 группы: основную клиническую группу, в которой у пациентов были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани и применялось раннее оперативное лечение; группу клинического сравнения, в которой у пациентов также были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани, но применялись консервативные методы лечения; контрольную группу, в которой у пациентов был вывих надколенника без дисплазии соединительной ткани.

В основной клинической группе (ОКГ) находилось 132 пациента, в группе клинического сравнения (ГКС) – 83, в контрольной (КГ) – 42 пациента. В процентном соотношении преобладали девочки – 184 пациента (72%), мальчиков – 73 (28%) (рис. 1). Двусторонние вывихи надколенника наблюдались в 23% случаев в основной группе и в группе клинического сравнения. Преобладание женской травмы обусловлено особенностями строения бедренно-надколенникового сочленения.

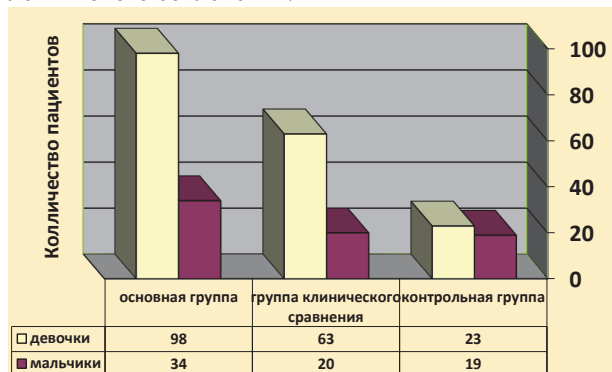


Рис. 1. Распределение пациентов в группах по полу

При первичной травме диагностические мероприятия на момент поступления пациента включали в себя: сбор анамнеза, клинический осмотр пациента, лечебно-диагностическую пункцию коленного сустава, рентгенографию коленного сустава в двух стандартных проекциях в момент поступления пациента. Нами были разработаны опросные листы, заполняемые пациентами при первичном поступлении и на контрольных осмотрах для оценки динамики, также использовался опросник Kujala.

При отрицательном синдроме «баллотации надколенника» и по снятии болевого синдрома (как правило, на 7–10-е сутки с момента травмы) пациентам проводилась рентгенография в проекции по Merchant и МРТ коленного сустава.

По результатам обследования оценивалось состояние костно-мышечных структур коленного сустава на наличие локальных признаков дисплазии, дислокации надколенника, структуры собственной связки надколенника, наличия свободных тел коленного сустава и переломов мыщелков и надколенника.

Скрининг-тесты изменений соединительной ткани в области коленного сустава включали в себя невозрастные особенности строения коленного сустава: вальгусная деформация коленных суставов с дисплазией наружных мыщелков бедренной и большеберцовой костей, глубина мыщелков бедренной кости, тип надколенника по Вибергу, угол четырехглавой мышцы бедра (Угол «Q»), положение бугристости большеберцовой кости, выявление дисбаланса между медиальной и латеральной силами сопротивления путем выявления признака Р, определение высоты стояния надколенника по индексу Caton – Deschamps.

При наличии отклонений от возрастной нормы проводилось дальнейшее обследование на наличие заболеваний соединительной ткани, основанное на рекомендациях, разработанных комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов [11].

Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани включал в себя поиск признаков наследственных нарушений соединительной ткани, выявление малых внешних и висцеральных проявлений системного вовлечения соединительной ткани, анализ родословной. Мы не ставили перед собой задачу выявить конкретное наследственное нарушение соединительной ткани, определялись проявления системного вовлечения соединительной ткани.

Выявления малых внешних и висцеральных проявлений проводилось в два этапа. На первом этапе проводилась балльная оценка внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани, включающая углубленный внешний осмотр с выявлением эктодермальных проявлений, мышечных проявлений, костно-суставных проявлений, в том числе осмотр на наличие гипермобильности суставов либо синдрома гипермобильности суставов. На втором этапе проводилась балльная оценка висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани. Данный этап включал в себя проведение ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ абдоминальное и УЗИ почек, консультацию узкопрофильных специалистов, таких, как вертебролог, офтальмолог, кардиолог, гастроэнтеролог, стоматолог, нефролог, ЛОР.

Диагностически значимыми являлись 12 и более баллов при вовлечении трех органов в разных системах.

По результатам обследования признаки дисплазии соединительной ткани выявлены у 215 пациентов, которые были разделены на основную группу и группу клинического сравнения. У 42 пациентов признаков дисплазии выявлено не было, они были отнесены в контрольную группу.

Пациентам из основной группы проводилось раннее оперативное лечение.

Мы выполняли артроскопию коленного сустава с выполнением латерального релиза и швом по Yamamoto на 10–14-е сутки после травмы.

Пациентам в группе клинического сравнения проводилось консервативное лечение.

Объем лечения включал в себя иммобилизацию гипсовым лонгетом с пилотом в положении максимальной медиализации надколенника в положении разгибания сроком до 6 недель с последующей разработкой коленного сустава с проведением лечебной физкультуры, выполнение физиолечения и массажа курсами.

Пациенты в контрольной группе также получали консервативное лечение, за исключением двух случаев с наличием свободных тел коленного сустава и переломом наружного мыщелка бедренной кости, которым проводилось оперативное лечение, целью которого было удаление свободного тела.

Результаты предложенного лечения оценивались в сроки от 1 до 4 лет с контрольным осмотром в первый год каждые 3 месяца, далее раз в 6 месяцев. Критерии оценки: наличие болевого синдрома, «страха вывиха», объем движений в коленном суставе, степень восстановления четырехглавой мышцы, латеропозиция надколенника на контрольных рентгенограммах, повторные вывихи надколенника. Все пациенты заполняли опросные листы при поступлении, на момент выписки и на контрольных осмотрах.

Также проводилась оценка по опроснику Kujala. Шкала The Norwich Patellar Instability (NPI) хоть и является первой специально разработанной шкалой нестабильности надколенника, не использовалась нами по причине отсутствия ее русскоязычной адаптации, а также ввиду того, что, по данным Toby O. Smith, являясь «новой» шкалой требует дальнейшей валидации и оценки надежности перед клиническим применением [18].

Полученные в ходе работы данные обрабатывали статистически при помощи программ IBM SPSS Statistics 22 и STATISTICA 10. Изучаемая выборка при сравнении основной группы и группы клинического сравнения не имеет нормального распределения, в связи с этим для сравнения изучаемых групп нами были использованы непараметрические статистические методы. Для статистической обработки применили: описательная статистика – медиана, интерквартильный размах, максимальное и минимальное значение; сравнение двух независимых групп проводилось при помощи критерия Колмогорова – Смирнова и точного критерия Фишера.

### Результаты и их обсуждение

Признаки системного вовлечения соединительной ткани выявлены у 215 пациентов.

Таблица 1

**Наличие внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани у пациентов в группах сравнения**

Внешние признаки	Основная группа	Группа клинического сравнения	Контрольная группа
Воронкообразная деформация грудной клетки	14 (11%)	10 (12%)	1 (2%)
Килевидная деформация грудной клетки	26 (20%)	17 (20%)	0 (0%)
Сколиоз	91 (69%)	53 (64%)	3 (7%)
Кифоз	31 (23%)	22 (26%)	0 (0%)
Гипермобильность суставов	127 (96%)	79 (95%)	1 (2%)
Пяточно-вальгусная косолапость	90 (68%)	61 (73%)	0 (0%)
Плоскостопие	101 (76%)	65 (78%)	12 (28%)
Повышенная растяжимость кожи	101 (76%)	64 (77%)	0 (0%)
Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	77 (58%)	44 (53%)	0 (0%)
Атрофические стрии	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Видимая венозная сеть	107 (81%)	75 (90%)	0 (0%)
Грыжа пупочная	109 (82%)	72 (87%)	3 (7%)
Грыжа паховая/мошоночная	55 (42%)	44 (53%)	3 (7%)

Изучаемая выборка при сравнении основной группы и группы клинического сравнения не имеет нормального распределения, в связи с этим для сравнения изучаемых групп нами были использованы непараметрические статистические методы.

Для статистической обработки применили: описательная статистика – медиана, интерквартильный размах, максимальное и минимальное значение; сравнение двух независимых групп проводилось при помощи критерия Колмогорова – Смирнова.

Баллы внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани у пациентов основной группы 12 (от 12 до 13), в группе клинического сравнения 12,5 (от 12 до 13,5). Статистически достоверных отличий в группах не найдено,  $p > 0,1$ . Баллы

внешних признаков дисплазии у пациентов контрольной группы составили 0. Статистически достоверные отличия в группах очевидны,  $p < 0,001$ .

Дополнительные данные о вовлеченности трех и более систем были получены нами при применении инструментальных и функциональных методов исследования. Установлено, что у пациентов, поступивших с травматическим вывихом надколенника, регистрировались изменения, связанные с нарушениями морфологии и функции внутренних органов. При этом у пациентов с идентичными возрастными и центильными данными, у которых при схожей травме вывих не произошел, признаков системного вовлечения соединительной ткани не отмечено.



Наличие висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани у пациентов в группах сравнения

Висцеральные признаки	Основная группа	Группа клинического сравнения	Контрольная группа
Остеопения выраженная/умеренная	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Пролапс митрального клапана/другие малые аномалии сердца	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ювенильный остеохондроз	25 (19%)	10 (12%)	0 (0%)
Вертебробазилярная недостаточность	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Другие малые аномалии сердца	29 (22%)	13 (16%)	2 (5%)
Нестабильность шейного отдела позвоночника	36 (27%)	17 (20%)	0 (0%)
Мальформация сосудов	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Патология органов зрения	84 (64%)	48 (58%)	1(2%)
Дисфункция желчевыводящих путей на фоне аномалии развития желчного пузыря	9 (7%)	7 (8%)	0 (0%)
Расширение корня аорты	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Нефроптоз и/или птозы других органов	6 (4%)	1 (1%)	1 (2%)
Рефлюксная болезнь	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Спонтанный пневмоторакс	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Мегаколон и/или долихосигма	29 (22%)	30 (36%)	0 (0%)

В основной группе средние баллы по висцеральным признакам составили 2,5, в группе клинического сравнения – 2,1. Статистически достоверных отличий в группах не получено ( $p>0,10$ ). Средние баллы в контрольной группе составили 0, статистически достоверные отличия в группах получены ( $p<0,001$ ).

При анализе эффективности лечения в основной группе наблюдали хорошие и отличные результаты, рецидивов вывиха не отмечено, болевой синдром отсутствовал. У 1 пациента спустя 4 месяца после операции произошла травма в виде падения на коленный сустав с явлениями гемартроза, пролечен консервативно, признаков латеропозиции нет.

В группе клинического сравнения у 12 пациентов отмечался повторный вывих надколенника, в 8 случаях с переломом наружного мыщелка бедренной кости, в 2 с переломом надколенника и появлением свободного тела коленного сустава, в последующем они были прооперированы и у 35 пациентов на контрольных осмотрах отмечены латеропозиция и гипермобильность надколенника, из них в контрольные периоды у 18 пациентов отмечался болевой синдром.

У пациентов контрольной группы рецидивы не выявлены, у 1 пациента отмечена незначительная латеропозиция надколенника без болевого синдрома.

Таблица 3

Результат лечения пациентов в группах сравнения

	Основная группа	Группа клинического сравнения	Контрольная группа
Хороший результат	132 (100%)	40 (48%)	42 (100%)
Удовлетворительный результат	0 (0%)	8 (10%)	0 (0%)

Неудовлетворительный результат	0 (0%)	35 (42%)	0 (0%)
--------------------------------	--------	----------	--------

При помощи критерия  $\chi^2$  статистически достоверные отличия в группах получены,  $p<0,001$ .

В основной группе и в контрольной группе получен хороший результат лечения у всех пациентов, статистически достоверных отличий в группах не получено ( $p>0,10$ ). Хороший результат в группе клинического сравнения получен только в 48% случаев, статистически достоверные отличия в группах  $p<0,001$  (рис. 2).



Рис. 2. Сравнение пациентов основной группы, группы клинического сравнения и контрольной группы по баллам опросника Kujala через 3 года от момента вывиха

При сравнении результатов лечения по баллам опросника Kujala через 1 год и через 3 года от момента вывиха в основной группе получен хороший ре-

зультат лечения у всех пациентов в оба контрольных промежутка, статистически достоверных отличий в результатах не получено ( $p > 0,10$ ) (рис. 3).

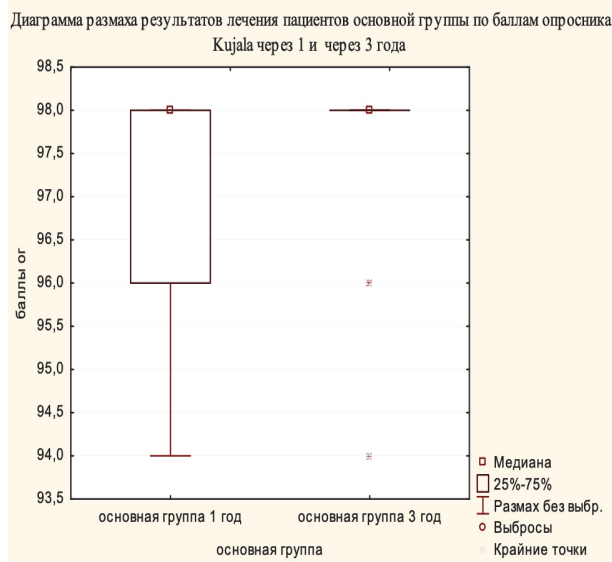


Рис. 3. Сравнение результатов лечения пациентов основной группы по баллам опросника Kujala через 1 и через 3 года от момента вывиха

Средние баллы через 1 год после вывиха составили от 96 до 98, через 3 года – 98.

При сравнении результатов лечения по баллам опросника Kujala в группе клинического сравнения средние баллы через 1 год лечения составили – от 80 до 84 баллов, через 3 года лечения – от 62 до 98, статистически достоверные отличия в группах получены ( $p < 0,001$ ) (рис. 4).

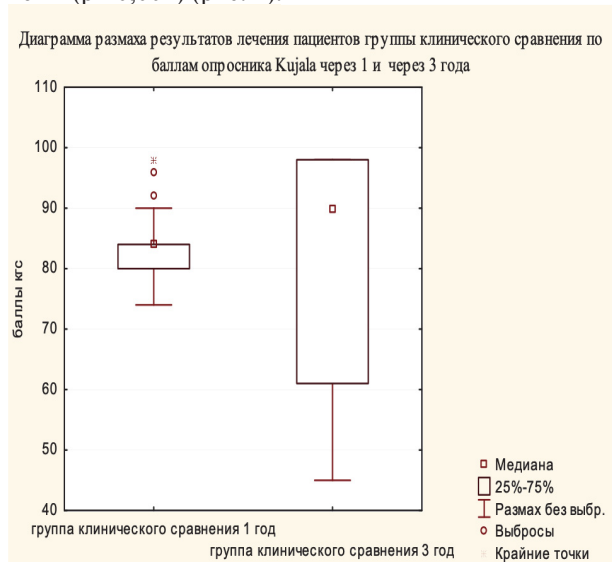


Рис. 4. Сравнение результатов лечения пациентов группы клинического сравнения по баллам опросника Kujala через 1 и через 3 года от момента вывиха

При анализе в группе клинического сравнения выявлено, что имеется ухудшение результатов лечения в связи с повторными вывихами и возникновением в динамике болевого синдрома на фоне латеропозиции надколенника, не проявивших себя

в первый год после первичного вывиха. Можно говорить об ухудшении отдаленных результатов при консервативной тактике лечения. При этом в группе пациентов без признаков системного вовлечения соединительной ткани с проведенным консервативным лечением при сравнении результатов лечения по баллам опросника Kujala через 1 год и через 3 года от момента вывиха, получен хороший результат лечения у всех пациентов в оба контрольных промежутка, статистически достоверных отличий в результатах не получено ( $p > 0,10$ ).

Повторные вывихи отмечены только у пациентов с признаками системного вовлечения соединительной ткани и отклонениями от возрастной нормы в строении коленного сустава, пролеченными консервативно. В процентном отношении риск повторного вывиха у пациентов этой группы составил 15%. Латеропозиция надколенника с болевым синдромом и страхом вывиха, приведшая к ограничению привычной жизнедеятельности пациента, имела у 34% детей. Все пациенты также относились к группе клинического сравнения. У 10% детей отмечался изолированный болевой синдром, также приводящий к неудовлетворительному результату лечения.

Двусторонние вывихи в течение трех лет отмечались у 31 пациента в основной группе и у 18 пациентов группы клинического сравнения.

Известно, что вывих надколенника, произошедший в результате травмы, может привести к плохим клиническим исходам, включая рецидивирующий вывих, пателлофemorальную боль, нарушение функции сустава и хондральные поражения, а также пателлофemorальный остеоартроз [19, 20]. Buchner M. и соавторы определили, что общая частота повторного вывиха после первичного вывиха составляет 26%, при этом риск заметно увеличивается (до 52%) у пациентов младше 15 лет [5]. По данным Dejour, в 49% случаев после первичного эпизода вывиха надколенника возникает рецидив [21]. Схожие результаты получены Королевым А.В. с соавт. У пролеченных ими консервативно пациентов в 57,5% случаев сформировался привычный вывих надколенника [22]. По данным Герасименко М.А., после рецидивов вывиха надколенника развивается хроническая нестабильность надколенника [8]. На сегодня наиболее радикальный и полноценный способ лечения вывихов надколенника – оперативное вмешательство, которое применяется при остром вывихе, но чаще хирургическое лечение выполняется при формировании уже рецидивной формы нестабильности [18]. Мы обратили внимание, что в основном о неблагоприятном исходе консервативного лечения говорят только с позиции повторного вывиха, при этом у наших пациентов наблюдались болевой синдром и страх повторного вывиха с гиперпрессией надколенника, что также мешало вернуться к активному образу жизни, и даже без рецидивов вывиха такие результаты консервативного лечения вряд ли можно назвать хорошими. В одном из исследований группы авторов было проведено сравнение результатов консервативного и оперативного лечения первичного вывиха надколенника в формате удовлетворенности результатом лечения самих пациентов. По результатам их исследования после консервативного лечения отличные и хорошие результаты зафиксированы только у 29,4% больных, тогда как удовлетворительный и плохой – у 70,6%. После оперативного лечения отличные и хо-

рошие результаты – у 70%, а удовлетворительный и плохой – у 30% [23]. Маепраа и соавт. также доказывают низкий процент (40%) хороших результатов консервативного лечения первичного вывиха надколенника [20]. Известно, что необходимым условием правильной биомеханики коленного сустава является восстановление целостности и длины связки [24]. Это является важным моментом, учитывая, что в 100% случаев у наших пациентов мы наблюдали повреждение МПФС (подтвержденное по МРТ) после вывиха надколенника. Многие клиницисты отмечают, что важным моментом является оценка предрасполагающих к вывиху факторов. Пациенты с низким риском нестабильности могут лечиться консервативно, тогда как хирургическое вмешательство следует рассматривать для пациентов с высоким риском [17]. В мировой практике существует множество способов расчета отклонений от нормы в строении коленного сустава [25]. При этом мы не нашли работ, в которых бы изучалась причина этих отклонений. Наличие множества отклонений в одном суставе утяжеляет риски плохого исхода заболевания. Тяжелая вертлужная дисплазия является наиболее важным предиктором остаточной пателлофemorальной нестабильности после изолированной реконструкции медиальной пателлофemorальной связки. Отклонения диспластического генеза были выявлены у 215 из 257 пациентов, поступивших в нашу клинику с впервые произошедшим вывихом надколенника, спровоцированным травмой. У пациентов без признаков системного вовлечения соединительной ткани консервативное лечение дало хороший результат и повторные вывихи отмечены не были, все пациенты вернулись к привычному образу жизни. У пациентов с признаками системного вовлечения соединительной ткани, получивших консервативное лечение, хорошие результаты с возвращением к прежнему распорядку жизни отмечены только в 48% случаев, в то время как все пациенты с первичным оперативным лечением вернулись к обычной жизни. Опираясь на результаты опросника Kujala, можно говорить о нарастании болевой реакции в течение 4 лет после первичного вывиха и формировании остеоартроза у пациентов с латеропозицией и гиперпрессией надколенника, чего не наблюдалось у пациентов, прооперированных первично. С нашей точки зрения, пациентам с первичным вывихом надколенника и выявленными отклонениями от нормы в строении коленного сустава и признаками системного вовлечения соединительной ткани необходимо проводить раннее оперативное лечение для избежания гиперпрессии надколенника, формирования остеоартроза и повторного вывиха надколенника, что в максимально короткие сроки позволит вернуться к привычному образу жизни.

## Заключение

Таким образом, опираясь на вышеизложенные данные, можно говорить о необходимости более подробного обследования детей с первичным вывихом надколенника для уточнения его причины. На наш взгляд, консервативное лечение может быть показано только при отсутствии признаков системного вовлечения соединительной ткани и отклонений от нормы в строении самого коленного сустава и при неосложненном первичном вывихе надколенника. В остальных случаях показано оперативное лечение, объем которого должен оцениваться соответственно най-

денным изменениям в строении коленного сустава и возрастным особенностям пациента.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Smith T.O., Choudhury A., Navratil R., Hing C.B. Psychometric properties of the Norwich Patellar Instability Score in people with recurrent patellar dislocation. *Knee*. 2019 Dec; 26 (6): 1192–1197.
2. Matzkin E. Medial Patellofemoral Ligament Reconstruction: Indications, Technique, and Outcomes. *Arthroscopy*. 2019 Nov; 35 (11): 2970–2972.
3. Nomura E., Inoue M., Kurimara M. Chondral and osteochondral injuries with acute patellar dislocation. *Arthroscopy*. 2003; 19: 717–721.
4. Longo U.G., Ciuffreda M., Locher J., Berton A., Salvatore G., Denaro V. Treatment of Primary Acute Patellar Dislocation: Systematic Review and Quantitative Synthesis of the Literature. *Clin. J. Sport Med*. 2017 Nov; 27 (6): 511–523.
5. Buchner M., Baudendistel B., Sabo D., et al. Acute traumatic primary patellar dislocation: long-term results comparing conservative and surgical treatment. *Clin. J. Sport Med*. 2005; 15: 62–66.
6. Xing X., Shi H., Feng S. Does surgical treatment produce better outcomes than conservative treatment for acute primary patellar dislocations? A meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *J. Orthop. Surg. Res*. 2020 Mar 24; 15 (1): 118.
7. Fu Z., Zhu Z., Chen H., Zhang S. Surgical treatment is better than non-surgical treatment for primary patellar dislocation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2020 Feb; 140 (2): 219–229.
8. Герасименко М.А., Белецкий А.В. Диагностика и лечение повреждений и ортопедических заболеваний коленного сустава, монография. Минск: Технология, 2010. [Gerasimenko M.A., Beletskiy A.V. Diagnostika i lechenie povrezhdenii i ortopedicheskikh zabolevanii kolennogo sustava: Monograph. Minsk: Technology; 2010 (In Russ.)]
9. Balcarek P., Rehn S., Howells N.R., Eldridge J.D., Kita K., Dejour D., Nelitz M., Banke I.J., Lambrecht D., Harden M., Friede T. Results of medial patellofemoral ligament reconstruction compared with trochleoplasty plus individual extensor apparatus balancing in patellar instability caused by severe trochlear dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc*. 2017 Dec; 25 (12): 3869–3877.
10. Kita K., Tanaka Y., Toritsuka Y., Amano H., Uchida R., Takao R., Horibe S. Factors Affecting the Outcomes of Double-Bundle Medial Patellofemoral Ligament Reconstruction for Recurrent Patellar Dislocations Evaluated by Multivariate Analysis. *Am. J. Sports Med*. 2015 Dec; 43 (12): 2988–96.
11. Мурга В.В., Крестьяшин В.М., Рассказов Л.В., Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Иванов Ю.Н., Жуков С.В. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска осложненного течения хирургических заболеваний коленного сустава у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 2. Вып. 2 С. 338-340 [Murga V.V., Krestyashin V.M., Rasskazov L.V., Rumyantseva G.N., Kartashev V.N., Ivanov Yu.N., Zhukov S.V. Connective tissue dysplasia as a risk factor complicated course of surgical diseases knee in children. *Medical News of North Caucasus*. 2016; 11 (2): 338–340. (In Russ.)]

12. Petri M. et al. Operative vs conservative treatment of traumatic patellar dislocation: results of a prospective randomized controlled clinical trial. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2013 Feb.; 133 (2): 209–13.
13. Лазишвили Г.Д. Оперативное лечение поврежденных связочно-капсульного аппарата коленного сустава: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. [Lazishvili G.D. Operativnoe lechenie povrezhdenii svyazochno-kapsul'nogo apparata kolennogo sustava [dissertation]. Moscow, 2005. (In Russ.)]
14. Котельников Г.П., Рыжов П.В., Ларцев Ю.В., и др. Анализ результатов лечения вывиха надколенника различными способами // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99. № 3. С. 504–507. [Kotel'nikov G.P., Ryzhov P.V., Lartsev Y.V., et al. Analysis of the results of different treatment methods for patellar dislocation. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (3): 504–507. (In Russ.)]
15. Frings J., Balcarek P., Tscholl P., Liebensteiner M., Dirisamer F., Koenen P. Conservative Versus Surgical Treatment for Primary Patellar Dislocation. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2020 Apr. 17; 117 (16): 279–286.
16. Jaquith B.P., Parikh S.N. Predictors of Recurrent Patellar Instability in Children and Adolescents After First-time Dislocation. *J. Pediatr. Orthop.* 2017 Oct/Nov; 37 (7): 484–490.
17. Obermeyer C., Hoffmann D.B., Wachowski M.M. Patellarluxation im Kindes- und Jugendalter: Aktuelle Entwicklung bei Diagnostik und Therapie [Patellar dislocation in children and adolescents: Current developments in diagnostics and treatment]. *Orthopade.* 2019 Oct; 48 (10): 868–876.
18. Smith T.O., Donell S.T., Clark A., Chester R., Cross J., Kader D.F., Arendt E.A. The development, validation and internal consistency of the Norwich Patellar Instability (NPI) score. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2014 Feb; 22 (2): 324–35.
19. Baer M.R., Macalena J.A. Medial patellofemoral ligament reconstruction: patient selection and perspectives. *Orthop. Res. Rev.* 2017 Sep 7; 9: 83–91.
20. Maenpaa H., Huhtala H., Lehto M.U. Recurrence after patellar dislocation: redislocation in 37/75 patients followed for 6–24 years. *Acta Orthop. Scand.* 1997; 68: 424–426.
21. Дежур Д.Г., Аносов В.С., Бритько А.А. Пластика блока бедренной кости в лечении пациентов с привычным вывихом надколенника // Медицинские новости. 2013. № 8. С. 56–59. [Dejour D.H., Anosov V.S., Brytsko A.A. Plastic surgery of the femoral block in the treatment of patients with habitual patellar dislocation. *Meditsinskie novosti*. 2013; 8: 56–59. (In Russ.)]
22. Королев А.В., Афанасьев А.П., Аксенов С.Ю., Герасимов Д.О. Комплексная консервативная терапия острого вывиха надколенника с применением Ривароксобана // Тромбоз, гемостаз и реология. 2013. № 1 (53). С. 63–67. [Korolyov A.V., Afanas'ev A.P., Aksenov S.Yu., Gerasimov D.O. Complex conservative therapy of acute patellar dislocation using Rivaroxoban // *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2013; 1 (53): 63–67. (In Russ.)]
23. Рашова М.Г., Мамедова Л.Р., Липин М.А. и др. Результаты лечения вывихов надколенника у детей. Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека / Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области», Иваново, 10–14 апреля 2017 года. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2017. С. 142–143. [Rashova M.G., Mamedova L.R., Lipin M.A. i dr. Rezul'taty lecheniya vyvikhov nadkolennika u detei. Mediko-biologicheskie, klinicheskie i sotsial'nye voprosy zdorov'ya i patologii cheloveka (Conference proceedings). Materialy III Vserossiiskoi obrazovatel'no-nauchnoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem v ramkakh XIII oblastnogo festivalya «Molodye uchenye – razvitiyu Ivanovskoi oblasti». 2017 apr 10–14; Ivanovo. (In Russ.)]
24. Королев А.В., Афанасьев А.П., Герасимов Д.О., Рязанцев М.Ю. Наш опыт лечения пациентов с острым травматическим латеральным вывихом надколенника // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2015. Т. 22. № 4. С. 70–73 [Korolyov A.V., Afanas'ev A.P., Gerasimov D.O., Ryzantsev M.Y. Our Experience in Treatment of Patients with Acute Traumatic Lateral Patellar Dislocation. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2015; 22 (4): 70–73. (In Russ.)]
25. Erickson B.J., Nguyen J., Gasik K., Gruber S., Brady J., Shubin Stein B.E. Isolated Medial Patellofemoral Ligament Reconstruction for Patellar Instability Regardless of Tibial Tubercle-Trochlear Groove Distance and Patellar Height: Outcomes at 1 and 2 Years. *Am. J. Sports Med.* 2019 May; 47 (6): 1331–1337.

УДК: 616.71-018.46-002-022.7-053.2-07-08

DOI 10.24412/2220-2021-3-18-22

## КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Разин М.П., <sup>2</sup>Аксельров М.А., <sup>3</sup>Минаев С.В., <sup>1</sup>Махнева В.А., <sup>1</sup>Скобелев В.А., <sup>1</sup>Сухих Н.К.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54),

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310)

**Цель:** анализ современных клинико-микробиологических закономерностей течения острого гематогенного остеомиелита у детей для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий. В статье проанализированы результаты лечения острого гематогенного остеомиелита у детей в возрасте 1–15 лет, пролеченных в Кировской, Тюменской областях и Ставропольском крае в период 1995–2004 гг.

(1132 человека) и в период 2005–2014 гг. (591 человек). Изменений возрастно-половых характеристик больных в динамике не выявлено, но констатировано существенное снижение количества больных с этой патологией (в среднем снижение в 2 раза), а также существенное изменение микробиологического пейзажа возбудителей, сочетающееся с более легким течением острого гематогенного остеомиелита у детей во втором временном периоде, что связывается с патоморфозом возбудителей, более ранней диагностикой и предотвращением во многих случаях развития сепсиса у пациентов данной категории применением нормального человеческого иммуноглобулина. С помощью корреляционного анализа установлено, что более объективным показателем по сравнению с лейкоцитарным индексом интоксикации (характеризующим выраженность синдрома эндогенной интоксикации, тяжесть состояния детей и необходимую продолжительность интенсивной терапии у больных данной группы) является уровень молекул средней массы (величина реанимационного койко-дня не коррелировала с лейкоцитарным индексом интоксикации при поступлении ( $U_{эмп}=290$ , результат в зоне неопределенности), но коррелировала с уровнем молекул средней массы при поступлении ( $U_{эмп}=12$ , результат находился в зоне значимости). Результаты исследования свидетельствуют в пользу включения в комплексное послеоперационное лечение больных с острым гематогенным остеомиелитом неспецифической иммунозаместительной терапии.

Ключевые слова: острый гематогенный остеомиелит, клинико-микробиологические характеристики, синдром эндогенной интоксикации, комплексное лечение, дети.

## CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS IN PEDIATRIC PRACTICE: MODERN FEATURES AND THERAPY IMPROVEMENT

<sup>1</sup>Razin M.P., <sup>2</sup>Aksel'rov M.A., <sup>3</sup>Minaev S.V., <sup>1</sup>Makhneva V.A., <sup>1</sup>Skobelev V.A., <sup>1</sup>Sukhikh N.K.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54)

<sup>3</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira St., 310)

The purpose of the research is to analyze modern clinical and microbiological patterns of the course of acute hematogenous osteomyelitis in children in order to improve therapeutic and diagnostic measures. The article analyzes the results of treatment of children with acute hematogenous osteomyelitis aged 1–15 years, treated in Kirov and Tyumen Regions and in Stavropol Territory in 1995–2004 (1132 children) and in 2005–2014 (591 children). Changes in the sex composition of patients in dynamics were not revealed. But a significant decrease in the number of patients with this pathology (on average, a 2-fold decrease) was noted, as well as a significant change in the microbiological landscape of pathogens, combined with a milder course of acute hematogenous osteomyelitis in children in the second time period, which is associated with pathomorphosis of pathogens, earlier diagnosis and prevention, in many cases, of sepsis development in patients of this category, using human immunoglobulin. With the help of correlation analysis, it was found that the level of middle molecules was a more objective indicator in comparison with the leukocyte index of intoxication, which characterizes the severity of the syndrome of endogenous intoxication, the severity of the condition of children and the required duration of intensive care in patients of this group (the value of the index of intoxication on admission ( $U_{эмп}=290$ , the result was in the zone of uncertainty), but correlated with the level of average molecules on admission ( $U_{эмп}=12$ , the result was in the zone of significance). The results of the study support the use nonspecific immunosubstitution therapy in complex postoperative treatment of patients with acute hematogenous osteomyelitis.

Keywords: acute hematogenous osteomyelitis, clinical and microbiological characteristics, endogenous intoxication syndrome, complex treatment, children.

### Введение

Вопросы ранней диагностики и оптимального лечения острого гематогенного остеомиелита (ОГО) в детской практике по-прежнему остаются актуальными [1, 2]. В последние два десятилетия в большинстве регионов РФ зафиксировано существенное уменьшение встречаемости ОГО, что связывается с рядом факторов. Несколько изменился патоморфоз возбудителей, в клиническую практику все шире стали внедряться современные методы диагностики (УЗИ, КТ МРТ), что позволяет диагностировать и излечивать ОГО до развития септических осложнений, в арсенале практического здравоохранения появляются новые, более эффективные лечебные средства [3–5]. Одним из ведущих патогенетических синдромов при ОГО у детей является синдром

эндогенной интоксикации [6–8], мы рассматриваем количественное определение его выраженности как важнейший фактор оптимизации лечебных мероприятий [7–9]. А с улучшением лечебных мероприятий при ОГО у детей тесно связаны и максимальные показатели выживаемости, и резкое снижение случаев хронизации воспалительного процесса в последние годы [10].

Цель исследования: анализ современных клинико-микробиологических закономерностей течения острого гематогенного остеомиелита у детей для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

### Материал и методы

Ретроспективно изучена медицинская документация лечения 1723 больных в возрасте 1–15 лет

с ОГО клиник детской хирургии Кировского ГМУ, Ставропольского ГМУ и Тюменского ГМУ. 1132 пациента из них было пролечено в период 1995–2004 гг. Тогда половой состав больных был М/Д=872/851 (отсутствие выраженной половой дифференцировки). Средний возраст больных ( $M \pm m$ ) равнялся  $9,21 \pm 1,76$ . Все дети были прооперированы и получали общепринятую интенсивную терапию (инфузионная, детоксикационная, антибактериальная, антикоагулянтная, коррекция ВЭБ и КЩС, посиндромная терапия, местное лечение). В группу 1 вошли 100 больных (слепая выборка), эти дети не получали неспецифической иммуномодулирующей терапии – нормального человеческого иммуноглобулина (НЧИ). По такому же принципу анализировались материалы лечения 591 больного с ОГО, пролеченного в наших клиниках с 2005 по 2014 год (получали НЧИ). Возрастно-половые характеристики больных во втором хронологическом периоде не претерпели существенных изменений по сравнению с первым. В группу 2 также вошли 100 больных способом слепой выборки. У всех больных 1-й и 2-й групп при поступлении в стационар и перед переводом в общее хирургическое отделение определялись лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ, по Я.Я. Кальф-Калифу в модификации Т.В. Красовской и Н.В. Белобородовой) и уровень молекул средней массы (МСМ). За норму молекул средней массы (МСМ) было принято усредненное региональное значение  $0,240 \pm 0,10$  ед. опт. пл. У всех больных обоих хронологических периодов проводилось обязательное микробиологическое исследование биологического материала (содержимого костномоз-

гового канала). Цифровой материал обрабатывался с определением среднеарифметической величины ( $M$ ), среднеквадратической ошибки ( $m$ ), значимость различий ( $p$ ) между сравниваемыми показателями у больных и здоровых детей определяли методом вариационной статистики по А.М. Меркову. 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, г. Ставрополе и г. Тюмени (по 100 человек из каждого региона, контрольная группа), также группы 1 и 2 сравнивались между собой. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 (StatInc., USA). Уровень статистической значимости фиксировался при  $p < 0,05$ . Так как распределение результатов отличалось от нормального, проводился непараметрический корреляционный анализ с вычислением критерия Манна – Уитни U-эмпирического и определением зоны, в которой находились результаты (значимости, неопределенности, незначимости).

### Результаты и их обсуждение

Во втором временном периоде (2005–2014 гг.) количество пролеченных больных с ОГО сократилось во всех регионах, участвовавших в исследовании (табл. 1), в абсолютных цифрах – с 1132 больных до 591 пациента (динамика снижения почти в 2 раза в среднем). Наиболее выраженное снижение было характерно для Кировской области (более чем в 3 раза).

Таблица 1

Распределение больных ОГО по регионам (абсолютные значения) и его динамика

Регион	Период		Динамика во времени
	1995–2004	2005–2014	
Кировская область	290	92	↓ в 3,15 раза
Ставропольский край	487	316	↓ в 1,5 раза
Тюменская область	355	183	↓ в 1,9 раза
<b>ИТОГО</b>	1132	591	<b>В среднем ↓ в 1,9 раза</b>

Мы связываем выявленные изменения частотных характеристик с изменением этиологического спектра возбудителей ОГО. Для острого гематогенного остеомиелита в первый хронологический период были характерны следующие микробиологические детерминанты. В подавляющем большинстве случаев (86,7%) из гноя больных высеивался *Staphylococcus aureus*, значительно реже – другие возбудители (3,4% – *Staphylococcus epidermidis*, 2,3% – *Enterococcus*, 2,2% – *Escherichia coli*, 3,4% – другие возбудители, 2,0% – роста нет). Во втором временном периоде картина была иной: лидерство *Staphylococcus aureus* было уже не таким неоспоримым (75,5%), *Staphylococcus epidermidis* высеивался у 7,4% больных, *Escherichia coli* у 4,5%, *Staphylococcus saprophyticus* – у 3,3%, *Pseudomonas aeruginosa* – у 2,6%, *Enterococcus* – у 2,5%, у 3,0% больных идентифицировались другие возбудители, а у 1,2% посев был отрицательным (рисунок).

Таким образом, мы смогли констатировать, что порядковая значимость возбудителей ОГО у детей в динамике не подверглась существенным изменениям (с некоторым увеличением роли эпидермальных и са-

профитных стафилококков, занявших в ряде случаев экологическую нишу золотистого стафилококка), но зафиксирован значимый рост (в 2 раза) удельной значимости грамотрицательной микрофлоры.

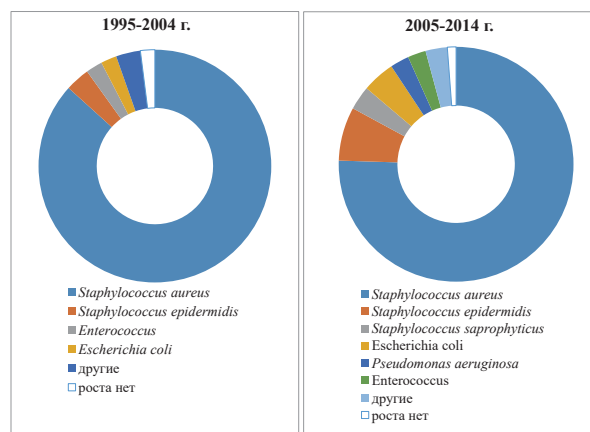


Рис. Идентифицированные возбудители ОГО в двух хронологических периодах

Изменения микробиологических характеристик ОГО у детей нашли свое клиническое отражение. ЛИИ у больных группы 1 при поступлении в стационар был равен  $5,11 \pm 0,31$  ( $p < 0,001$ ). Уровень МСМ фиксировался как  $0,532 \pm 0,027$  ( $p < 0,001$ ). По мере стабилизации состояния больные переводились

из палаты интенсивной терапии и реанимации, ЛИИ при переводе был равен  $3,61 \pm 0,25$  ( $p < 0,001$ ), уровень МСМ определялся как  $0,280 \pm 0,004$  ( $p < 0,001$ ). Средний реанимационный койко-день (РКД) у больных этой группы составил  $5,33 \pm 0,53$  (табл. 2).

Таблица 2

## Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ОГО

Больные	ЛИИ при поступлении	ЛИИ при выводе	МСМ при поступлении, ед. опт. пл.	МСМ при выводе, ед. опт. пл.	РКД
Группа 1 (n=100)	$5,11 \pm 0,31^*$	$3,61 \pm 0,25$	$0,532 \pm 0,027^*$	$0,280 \pm 0,004$	$5,33 \pm 0,53$
Группа 2 (n=100)	$5,01 \pm 0,22^*$	$2,90 \pm 0,43^\#$	$0,514 \pm 0,033^*$	$0,220 \pm 0,004^\#\#$	$3,98 \pm 0,22^\#\#$

Примечание: \* $p < 0,001$  по сравнению со здоровыми; # $p < 0,01$  по сравнению с группой 1; ## $p < 0,05$  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 (Уэмп=290, результат находится в зоне неопределенности), но коррелировала с уровнем МСМ при поступлении (Уэмп=12, результат находится в зоне значимости).

С 2005 по 2014 г. пролечен 591 больной с ОГО. Из них была сформирована группа 2, в которую вошли 100 пациентов с ОГО, получавшие НЧИ. ЛИИ при переводе в общее отделение во второй группе был равен  $2,90 \pm 0,43$  ( $p < 0,001$ ), уровень МСМ равнялся  $0,220 \pm 0,004$ . Реанимационный койко-день в этой группе был равен  $3,98 \pm 0,22$ . Таким образом, для современного течения ОГО у детей в настоящее время характерна более быстрая и более выраженная минимизация проявлений синдрома эндогенной интоксикации, менее длительное пребывание больных в палатах реанимации.

## Выводы

Изменения клинико-микробиологических характеристик ОГО в динамике могут быть связаны с более ранней диагностикой заболевания и предотвращением во многих случаях генерализации воспаления у пациентов данной категории, в том числе с помощью использования в комплексном лечении больных неспецифической иммунозаместительной терапии – нормального человеческого иммуноглобулина.

Более объективным показателем по сравнению с ЛИИ, который количественно характеризует выраженность синдрома эндогенной интоксикации, тяжесть состояния детей и необходимую продолжительность интенсивной терапии у больных, является уровень МСМ.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

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

2. Детская хирургия. Национальное руководство. Рук. для врачей / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Detskaya khirurgiya. National leadership. Isakov Yu.F., Dronov A.F., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]

3. 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.)]

4. Присуха И.Н., Белоцерковцева Л.Д., Лизин К.А., Лозиков М.О., Сахаров С.П. Хирургическая помощь новорожденным в Сургутском клиническом перинатальном центре (пример региональной модели и результаты работы за 2008–2018 гг.) // Вятский медицинский вестник. 2019. № 4 (64). С. 76–82. [Prisukha I.N., Belotserkovtseva L.D., Lizin K.A., Lozikov M.O., Sakharov S.P. Surgical care for newborns at the Surgut Clinical Perinatal Center (an example of a regional model and work results for 2008–2018). *Iyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 4 (64): 76–82. DOI: 10.24411/2220-7880-2019-1004. (in Russ.)]

5. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-5-62-65>. (In Russ.)]

6. Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н., Болотов Ю.Н., Бочнюк Е.А., Чинтаева Л.А., Гудиев Ч.Г. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. № 2. С. 95–99. [Minaev S.V., Isaeva A.V., Obedin A.N., Bolotov Yu.N., Bochnyuk E.A., Chintaeva L.A., Gudiev Ch.G. C-reactive protein is the main marker of the dynamics of the course of acute inflammatory processes in a clinical setting. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011; 2: 95–99. (In Russ.)]

7. Семакин А.С., Разин М.П., Минаев С.В., Аксельров М.А., Родионенко Е.И., Батуров М.А., Родионенко А.И., Смоленцев М.М., Игнатъев С.В. Современные особенности течения гнойно-септических заболеваний у детей и место иммунозаместительной терапии в их комплексном

лечении // Вятский медицинский вестник. 2020. № 2 (66). С. 9–13. [Semakin A.S., Razin M.P., Minaev S.V., Aksel'rov M.A., Rodionenko E.I., Baturov M.A., Rodionenko A.I., Smolentsev M.M., Ignat'ev S.V. Modern features of the course of purulent-septic diseases in children and the place of immunosubstitution therapy in their complex treatment. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2020; 2 (66): 9–13. DOI 10.24411/2220-7880-2020-10073. (In Russ.)]

8. Минаев С.В., Ходжаян А.Б., Цуциева В.В., Минаева Н.В., Обедин А.Н., Болотов Ю.Н. Современные подходы в изучении качества жизни у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 1. С. 77–83. [Minaev S.V., Hodzhayan A.B., Cuciya V.V., Minaeva N.V., Obedin A.N., Bolotov Yu.N. Modern approaches to the study of the quality of life in children. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2010; 1: 77–83. (In Russ.)]

9. Кнорринг Г.Ю., Стернин Ю.И., Минаев С.В., Новожилов А.А. Интенсификация антибактериальной терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях // Военно-медицинский журнал. 2008. Т. 329. № 10. С. 35–41. [Knorring G.Yu., Sternin Yu.I., Minaev S.V., Novozhilov A.A. Intensification of antibiotic therapy for pyoinflammatory diseases. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2008; 329 (10): 35–41. (In Russ.)]

10. Трушин П.В., Штофин С.Г. Новые подходы в пластике секвестральных полостей при хроническом остеомиелите // Вятский медицинский вестник. 2019. № 4 (64). С. 22–26. [Trushin P.V., Shtofin S.G. New approaches in plastics of sequestral cavities in chronic osteomyelitis. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 4 (64): 22–26. DOI 10.24411/2220-7880-2019-10029 (In Russ.)]

УДК 616.12-008.46:616.155.194.8

DOI 10.24412/2220-2021-3-22-27

## ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А., Иванова Ю.И.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, г. Ярославль, Россия, ул. Революционная, 5), e-mail: msm76-743@yandex.ru

Дефицит железа – частая коморбидная патология у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Цель исследования: установить факторы, способствующие возникновению дефицита железа у больных с ХСН. Обследовано 285 больных (72% – женщины, 28% – мужчины, средний возраст  $71,29 \pm 8,06$  года) с ХСН 2–4-го ФК NYHA, находившихся на лечении в терапевтическом отделении центральной городской больницы г. Ярославля в связи с нарастанием симптомов ХСН. У всех больных проводили клиническое обследование с расчетом баллов по шкале оценки клинического состояния, тест 6-минутной ходьбы, исследовали уровень сывороточного железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, рассчитывали насыщение трансферрина железом. Установлено: 1. Дефицит железа имеет высокую распространенность у больных с ХСН. 2. Факторами риска дефицита железа у больных с ХСН являются III стадия и 4-ой ФК ХСН. 3. Возникновению дефицита запасов железа в организме у больных с ХСН способствуют возраст старше 75 лет и женский пол. 4. Учитывая высокую распространенность дефицита железа у больных с ХСН, находящихся на стационарном лечении по поводу нарастания симптомов сердечной недостаточности, у всех таких больных целесообразно проводить диагностику дефицита железа с целью последующей его коррекции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дефицит железа, факторы риска.

## RISK FACTORS OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Smirnova M.P., Chizhov P.A., Baranov A.A., Ivanova Yu.I.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya St., 5), e-mail: msm76-743@yandex.ru

Iron deficiency is a common comorbid pathology in patients with chronic heart failure (CHF). Objective of the study: to establish the factors contributing to the occurrence of iron deficiency in patients with CHF. We examined 285 patients (72% women, 28% men, mean age  $71.29 \pm 8.06$  years) with CHF 2-4 FC NYHA, who were treated in the therapeutic department of the Central city hospital in Yaroslavl due to an increase in CHF symptoms. All patients underwent a clinical examination with the calculation of points on the scale of the assessment of the clinical state, a 6-minute walk test, the level of serum iron, ferritin, transferrin, soluble transferrin receptors was investigated, the transferrin saturation with iron was calculated. Found: 1. Iron deficiency is highly prevalent in patients with CHF. 2. Risk factors for iron deficiency in patients with CHF are stage III and 4 FCs of CHF. 3. The emergence of a deficiency of iron reserves in the body in patients with CHF is promoted by the age over 75 years and the female sex. 4. Given the high prevalence of iron deficiency in patients with CHF who are hospitalized for an increase in symptoms of heart failure, in all such patients it is advisable to diagnose iron deficiency with the aim of its subsequent correction.

Keywords: chronic heart failure, iron deficiency, risk factors.



## Введение

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме полиморбидности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваемость которой и затраты на ее лечение постоянно увеличиваются в большинстве стран [1, 2]. Одним из частых коморбидных состояний при ХСН является анемия и предшествующий ей дефицит запасов железа (ДЖ) в организме [3–5], причем ДЖ может сопровождаться анемией и быть без нее [6, 7]. Содержание железа в миокарде больных с тяжелой сердечной недостаточностью снижено на 20–30% [8].

Коррекция дефицита железа у больных с ХСН, даже при отсутствии анемии, оказывает выраженное положительное влияние на клиническое состояние больных, переносимость ими физической нагрузки и уменьшает число госпитализаций [9, 10]. В литературе имеются данные, показывающие вклад в развитие анемии у пациентов с ХСН таких факторов риска, как женский пол и пожилой возраст [11, 12]. Однако исследований, посвященных оценке факторов, способствующих развитию ДЖ у больных с ХСН, практически не проводилось.

Цель: установить факторы, способствующие возникновению дефицита железа у больных с ХСН.

## Материал и методы

Обследовано 285 больных (72% – женщины, 28% – мужчины, средний возраст всех обследованных  $71,29 \pm 8,06$  года), находившихся на лечении в терапевтическом отделении центральной городской больницы г. Ярославля по поводу нарастания симптомов ХСН на фоне ухудшения течения ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ). У 205 больных имела место стенокардия напряжения 2–4-го функционального класса, у 57 – в анамнезе инфаркт миокарда, у 65 – нарушение ритма сердца по типу постоянной формы мерцательной аритмии, у 271 – гипертоническая болезнь. 45% пациентов поступили в отделение экстренно по скорой помощи, 55% – по направлению врача поликлиники. В исследование не включались пациенты, страдающие воспалительными, аутоиммунными, онкологическими и тяжелыми заболеваниями печени. Протокол и дизайн были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

При поступлении всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее в себя оценку выраженности клинических признаков ХСН по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю., 2000 г. [13], определялся индекс массы тела (ИМТ), проводился тест 6-минутной ходьбы. 2-й ФК ХСН (NYHA) выявлен у 36%, 3-й ФК – у 48%, 4-й ФК – у 16%. IIa стадия ХСН по классификации Василенко – Стражеско диагностирована у 128 обследованных IIб стадия – у 121, III стадия – у 36.

Для исследования показателей, отражающих обмен железа, забор венозной крови проводили натощак на следующий день после поступления. В полученной сыворотке на гематологическом анализаторе Sapphire 400 Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония) определяли уровень железа в мкмоль/л, ферритина в мкг/л, трансферрина в г/л высокочувствительным фотометрическим методом по конечной точке.

Процент насыщения трансферрина железом (НТР) рассчитывали по формуле:  $\text{НТР} = (\text{железо сыворотки, мкмоль/л} \times 398) / \text{трансферрин, мг/дл}$ .

Концентрацию растворимых рецепторов трансферрина (РРТР) в нмоль/л определяли на медицинском лабораторном фотометре (ИФА-ридере) Immunochem-2100 (High Technology Inc., США) иммуноферментным методом. Референсные значения составили 8,7–28,1 нмоль/л.

Критерии дефицита запасов железа в организме в данной работе соответствуют перечисленным в Руководстве Европейского общества кардиологов по ХСН, 2016 [14, 15]: снижение уровня ферритина менее 100 мкг/л; или уровень ферритина в пределах 100–299 мкг/л в сочетании с уменьшением насыщения трансферрина железом менее 20%.

Критерием низкого уровня содержания железа в сыворотке крови в соответствии с рекомендациями ВОЗ была концентрация сывороточного железа менее 10,7 мкмоль/л [16, 17].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0. При нормальном распределении для сравнения средних значений двух выборок использовали t-критерий Стьюдента, трех выборок – однофакторный дисперсионный анализ с расчетом F-критерия (ANOVA). Для уточнения различий между отдельными группами использовали post-hoc анализ (парные множественные сравнения) с расчетом теста Тьюки. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (σ). При распределении, отличном от нормального, для сравнения результатов в двух группах применяли U-тест Манна – Уитни, в трех группах – тест Краскелла – Уоллиса (H-критерий) и тест множественных межгрупповых сравнений для непараметрических данных. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (Q25%; Q75%). Для определения различий качественных признаков использовали критерий хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициент Спирмена. За уровень достоверности принят  $p < 0,05$ . В качестве зависимых переменных рассматривались такие показатели, как концентрация железа, трансферрина, ферритина, рецепторов трансферрина, процент насыщения трансферрина железом, в качестве факторных – стадия ХСН (IIa, IIб, III), ФК ХСН, пол, возраст в трех возрастных категориях (45–59, 60–75, >75 лет), ИМТ в трех категориях (нормальная масса тела – ИМТ=18,5–24,9, избыточный вес – ИМТ = 25,0–29,9, ожирение 1-й степени – ИМТ = 30–34,9).

## Результаты исследования

Исследование показало, что 230 больных имели критерии ДЖ, из них у 175 пациентов (61,4%) анемия отсутствовала, у 55 (19,3%) больных диагностирована железодефицитная анемия. 55 (19,3%) обследованных больных не имели ДЖ и/или анемии.

Сопоставление концентрации железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, насыщения трансферрина железом у больных с IIa, IIб и III стадиями ХСН показало, что имеют место достоверные различия содержания железа (F-критерий 5,39,  $p=0,005$ ) и насыщения трансферрина железом (F-критерий 5,30,  $p=0,005$ ), а также растворимых рецепторов трансферрина

(Н-критерий 9,488,  $p=0,008$ ). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных

показателей обмена железа в данных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Концентрация железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, процент насыщения трансферрина железом при разных стадиях ХСН**

Группы больных	IIa стадия	IIb стадия	III стадия
Число больных в группе	N=128	N=121	N=36
Показатели обмена железа	Номер группы		
	1	2	3
Железо, мкмоль/л	16,92±6,53	15,81±5,51**	12,72±6,87***
Трансферрин, г/л	2,03 (1,82; 2,33)	1,93 (1,77; 2,39)	2,09 (1,70; 2,44)
Ферритин, мкг/л	78,50 (47,00; 143,00)	76,00 (35,00; 102,00)	69,00 (33,00; 113,00)
Насыщение трансферрина железом, %	33,20±13,36	30,72±12,84**	24,81±14,39***
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л	22,85* (12,35; 26,06)	33,61 (22,32; 44,31)	34,87 (21,01; 53,25)

Примечание: здесь и в других таблицах N – число больных в группе; достоверные ( $p<0,05$ ) различия между группами 1 и 2 обозначены \*, 2 и 3 – \*\*, 1 и 3 – \*\*\*.

Как видно из таблицы 1, уровень железа в крови и насыщение трансферрина железом при III стадии ХСН достоверно ниже, чем при IIa и IIb стадиях, а концентрация растворимых рецепторов трансферрина при IIb стадии достоверно выше, чем при IIa. При всех стадиях ХСН содержание железа в крови в среднем по группам было выше, чем нижняя граница нормы (10,7 мкмоль/л), однако доля больных с содержанием железа в сыворотке крови меньше 10,7 мкмоль/л по критерию хи-квадрат при III стадии была достоверно выше

(41%), чем при IIa (17%,  $p=0,0002$ ) и IIb стадиях (22%,  $p=0,0038$ ).

Анализ исследованных показателей обмена железа при разных ФК ХСН также выявил достоверные различия содержания железа (F-критерий 6,63,  $p=0,001$ ), насыщения трансферрина железом (F-критерий 4,86,  $p=0,008$ ) и растворимых рецепторов трансферрина (H-критерий 10,251,  $p=0,004$ ). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей обмена железа в данных группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Концентрация железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов к трансферрину, процент насыщения трансферрина железом при разных ФК ХСН**

Группы больных	2-й ФК	3-й ФК	4-й ФК
Число больных в группе	N=102	N=137	N=46
Показатели обмена железа	Номер группы		
	1	2	3
Железо, мкмоль/л	17,13±6,21	16,13±6,64**	12,10±6,88***
Трансферрин, г/л	2,06 (1,84; 2,40)	1,99 (1,77; 2,39)	1,93 (1,68; 2,40)
Ферритин, мкг/л	84,50 (49,50; 149,50)	70,50 (36,00; 104,00)	60,00 (32,00; 103,00)
Насыщение трансферрина железом, %	33,33±13,12	31,34±12,89**	25,92±14,70***
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л	18,20 (12,00; 25,13)	26,03 (20,01; 44,06)**	37,32 (15,06; 43,32)***

Из таблицы 2 видно, что концентрация железа и насыщение трансферрина железом при 4-м ФК ХСН достоверно ниже, чем при 2-м и 3-м ФК, а концентрация растворимых рецепторов трансферрина – достоверно выше.

Доля больных с концентрацией железа в сыворотке крови меньше нижней границы нормы в группе с 4-м ФК ХСН (48%) была достоверно выше, чем при

2-м (10%,  $p=0,000$ ) и 3-м ФК ХСН (21%,  $p=0,000$ ), а при 3-м ФК – больше, чем при 2-м ФК ( $p=0,031$ ).

При сопоставлении исследованных показателей у мужчин и женщин (таблица 3) выявлено, что у женщин по U-критерию Манна – Уитни достоверно ниже уровень ферритина. Доли больных с концентрацией железа меньше 10,7 мкмоль/л в группах мужчин и женщин не имели достоверных отличий.

Таблица 3

**Концентрация железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, процент насыщения трансферрина железом у мужчин и женщин**

Группы больных	Женщины	Мужчины
Число больных в группе	205	80
Показатели обмена железа	Номер группы	
	1	2
Железо, мкмоль/л	15,83±6,33	16,24±7,56

Трансферрин, г/л	2,02 (1,80; 2,36)	1,94(1,77; 2,44)
Ферритин, мкг/л	71,00 (36,00; 108,00)*	89,00 (38,00; 169,00)
Насыщение трансферрина железом,%	30,75±12,70	32,17±15,45
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л	23,33 (16,84; 33,87)	22,41 (9,92; 40,60)

Анализ показателей обмена железа в трех возрастных группах установил достоверные различия уровня ферритина в крови (Н-критерий 8,52,  $p=0,030$ ), причем при множественных межгрупповых сравнениях установлены достоверные отличия

только между возрастными группами 45–59 и >75 лет (таблица 4). Достоверных отличий доли больных с уровнем железа в сыворотке крови меньше нижней границы нормы в разных возрастных группах не установлено.

Таблица 4

**Концентрация железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, процент насыщения трансферрина железом в разных возрастных группах**

Группа больных	45–59 лет	60–75 лет	>75 лет
Число больных в группе	N= 23	N=136	N=126
Показатели обмена железа	Номер группы		
	1	2	3
Железо, мкмоль/л	15,45 (8,00; 21,80)	16,10 (12,00; 20,70)	15,50 (10,90; 19,20)
Трансферрин, г/л	2,04 (1,72; 2,52)	2,00 (1,77; 2,35)	2,01 (1,80; 2,40)
Ферритин, мкг/л	106,00 (68,00; 215,00)	80,00 (40,00; 333,00)	59,00 (35,00; 102,00)***
Насыщение трансферрина железом,%	31,00 (16,18; 42,06)	32,55 (22,10; 40,59)	30,19 (20,87; 36,69)
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л	42,93 (20,87; 71,96)	22,67 (11,16; 37,95)	22,94 (16,84; 35,49)

При сопоставлении исследованных показателей у больных с ХСН с разным ИМТ выявлены достоверные отличия уровня трансферрина (Н-критерий 6,79,  $p=0,033$ ). Межгрупповые сравнения показали, что достоверное различие концентрации трансферрина

имеется только между группами с нормальным ИМТ и избыточным весом (таблица 5). Достоверных отличий доли пациентов с содержанием сывороточного железа меньше нижней границы нормы в группах больных с разным ИМТ не выявлено.

Таблица 5

**Концентрация железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов к трансферрину, процент насыщения трансферрина железом при разном ИМТ**

Группа больных	Нормальный вес	Избыточный вес	Ожирение 1-й степени
Число больных в группе	N=61	N=132	N=92
Показатели обмена железа	Номер группы		
	1	2	3
Железо, мкмоль/л	17,00 (12,50; 20,80)	15,55 (11,95; 20,15)	15,50 (10,00; 19,40)
Трансферрин, г/л	2,12 (1,91; 2,46)*	1,95 (1,75; 2,24)	2,03 (1,80; 2,44)
Ферритин, мкг/л	65,00 (45,00; 132,00)	70,00 (40,00; 108,00)	91,00 (33,00; 133,50)
Насыщение трансферрина железом,%	33,04 (22,65; 40,86)	32,66 (22,27; 39,30)	29,68 (20,49; 36,69)
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л	25,06 (20,01; 47,86)	22,62 (16,57; 35,14)	22,90 (14,82; 35,83)

Установлены достоверные ( $p<0,05$ ) положительные корреляции между дистанцией, пройденной в Т6М, и концентрацией железа (0,40) и уровнем насыщения трансферрина железом (0,36); концентрацией растворимых рецепторов трансферрина и баллами ШОКС (0,46). Кроме того, выявлены также отрицательные коррелятивные связи между возрастом и уровнем ферритина (-0,37); стадией ХСН и концентрацией железа (-0,39); стадией ХСН и насыщением трансферрина железом (-0,40); ФК ХСН и концентрацией железа (-0,40), ФК ХСН и насыщением трансферрина железом (-0,38); баллами ШОКС

и концентрацией железа (-0,41), ферритина (-0,35) и насыщением трансферрина железом (-0,36). Установлена также достоверная положительная корреляция уровня ферритина в крови с мужским полом (0,32).

**Обсуждение**

Таким образом, исследование показало, что абсолютное большинство (60%) больных, поступающих на лечение в стационар по поводу нарастания симптомов ХСН на фоне ухудшения течения ГБ и/или ишемической болезни сердца (ИБС), имеют дефицит запасов железа в организме без анемии, а у

почти 20% пациентов в дополнение к ДЖ диагностируется анемия. Наименьшие уровни сывороточного железа в среднем по группам диагностированы при III стадии и 4-м ФК ХСН. В этих же группах наблюдался наибольший удельный вес пациентов с концентрацией железа меньше нижней границы нормы: при III стадии ХСН больных с гипоферремией достоверно больше, чем при IIa и IIb стадиях, а при 4-м ФК – больше, чем при 2-м и 3-м ФК ХСН. Это позволяет предполагать, что III стадия и 4-м ФК ХСН способствуют развитию наиболее выраженного дефицита железа. Значение тяжелой стадии и высокого ФК ХСН для развития дефицита железа подтверждает также наличие достоверных отрицательных корреляций между уровнем железа в крови и стадией ХСН, ФК ХСН и баллами по ШОКС, а также положительной корреляции между результатами Т6М и концентрацией железа в крови.

Результаты определения насыщения трансферрина железом также подтверждают значение III стадии и 4-го ФК ХСН в развитии ДЖ: при III стадии ХСН насыщение трансферрина железом достоверно ниже, чем при IIa и IIb стадиях, а при 4-м ФК ХСН – достоверно ниже, чем при 2-м и 3-м ФК ХСН. Об этом же свидетельствуют достоверные отрицательные корреляционные связи между насыщением трансферрина железом и стадией ХСН, ФК ХСН, баллами ШОКС и положительная корреляция с Т6М.

Необходимо отметить, что наиболее низкие уровни ферритина, являющегося маркером снижения запасов железа в организме, обнаружены в возрастной группе старше 75 лет, по сравнению с другими возрастными группами, а у женщин концентрация ферритина ниже, чем у мужчин. Это позволяет предполагать значение возраста старше 75 лет и женского пола больных с ХСН для возникновения ДЖ. Данная гипотеза подтверждается наличием достоверной отрицательной корреляции уровня ферритина в крови с возрастом и положительной корреляции концентрации ферритина с мужским полом.

Важным показателем ДЖ является уровень РРТР, который не зависит от наличия воспаления [17, 18]. Нами установлены достоверные изменения концентрации растворимых рецепторов трансферрина при утяжелении клинических проявлений ХСН. В частности, выявлено, что содержание РРТР при 4-м ФК ХСН выше верхней границы нормы (28,1 нмоль/л) и достоверно выше, чем при 2-м и 3-м ФК. Это подтверждает наличие абсолютного дефицита железа при 4-м ФК ХСН [18]. О наличии связи уровня РРТР с тяжестью ХСН свидетельствует также наличие достоверной положительной корреляции между концентрацией РРТР и баллами ШОКС.

## Выводы

1. Дефицит запасов железа в организме имеет высокую распространенность у больных, находящихся на стационарном лечении по поводу нарастания симптомов ХСН на фоне ухудшения течения ГБ и/или ИБС. У 20% больных с ДЖ диагностируется железодефицитная анемия.

2. Факторами риска дефицита железа у больных с ХСН являются III стадия и 4-й ФК ХСН.

3. Возникновению дефицита запасов железа в организме у больных с ХСН способствуют возраст старше 75 лет и женский пол.

4. Учитывая высокую распространенность дефицита железа у больных с ХСН, находящихся на стационарном лечении по поводу нарастания симптомов сердечной недостаточности, у всех таких больных целесообразно проводить диагностику дефицита железа с целью последующей его коррекции.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. № 8 (136). С. 7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016; 8 (136): 7–13. (In Russ)]. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-v-rossiyskoy-federatsii-chto-segodnya-my-znaem-i-chto-dolzhen-delat>. Ссылка активна на 15.06.2021.

2. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107 (2): 223–225.

3. Jankowska E.A., Tkaczyszyn M., Drozd M., Ponikowski P. Monitoring of iron status in patients with heart failure. *Eur. Heart J. Suppl.* 2019; 21 (Suppl. M): M32–M35. DOI:10.1093/eurheartj/suz231.

4. Jacob C., Altevers J., Barck I. et al. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia. *ESC Heart Fail.* 2019 Aug; 6 (4): 840–855. DOI: 10.1002/ehf2.12485.

5. Moliner P., Enjuanes C., Tajes M. et al. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (4): e010887. DOI:10.1161/JAHA.118.010887.

6. Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G. et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (11): 1084–1091. DOI:10.1093/eurjhf/hfp140.

7. Stewart Coats A.J. Intravenous ferric carboxymaltose for heart failure with iron deficiency: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure.* 2018; 20 (1): 134–135. DOI: 10.1002/ejhf.1027.

8. Maeder M.T., Khammy O., dos Remedios C., Kaye D.M. (2011) Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: implications for anemia accompanying heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 474–480.

9. González-Costello J., Comín-Colet J., Lupón J. et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018 Nov 1; 18 (206): 2–11. DOI: 10.1186/s12872-018-0942-x.

10. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J. et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 657–668.

11. Enjuanes C., Klip Ij.T., Bruguera J. et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic

heart failure: Results from a multicenter European study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174 (2): 268–275. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.03.169.

12. Kurz K., Lanser L., Seifert M. et al. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020; 7: 1880–1890. DOI:10.1002/ehf2.12755.

13. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. № 25 (11). С. 311–374. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2020; 25 (11): 311–374. (In Russ.)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.

14. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1 (141). С. 7–81. [ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2016. *Rossiiskii kardiologicheskii*

*zhurnal.* 2017; 1 (141): 7–81. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>.

15. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. World Health Organization, 2020.

16. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2020. [Zhelezodefitsitnaya anemiya. Clinical guidelines. (In Russ.)]. Доступно по: [https://npngo.ru/uploads/media\\_document/510/ada7a729-7f75-43f9-809d-bc19f459fccc.docx](https://npngo.ru/uploads/media_document/510/ada7a729-7f75-43f9-809d-bc19f459fccc.docx). Ссылка активна на 15.06.2021.

17. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019 Jan 3; 133 (1): 30–39. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.

18. Grote Beverborg N., van der Wal H.H., Klip I.T. et al. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF Studies. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (7): 696–701. DOI:10.1001/jamacardio.2019.1739.

УДК 616.34-007.43-089.85

DOI 10.24412/2220-2021-3-27-30

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГЕРНИОРАФИЯ. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОПЕРАЦИЮ

<sup>1</sup>Столяр А.В., <sup>1,2</sup>Аксельров М.А.

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54), e-mail: akselerov@mail.ru

<sup>2</sup> ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75)

**Цель:** изучение факторов, влияющих на продолжительность операции при паховой грыже у детей. Ретроспективно проанализированы стационарные карты 350 пациентов, оперированных с врожденной паховой грыжей на базе хирургического отделения № 1 Областной клинической больницы № 2 г. Тюмень. Проведен статистический анализ продолжительности операции с учетом различных факторов, таких, как возраст, диагноз, стаж хирурга, тип пахового кольца, а также факт постановки дополнительного манипулятора. Выявлено, что значимыми факторами являются пол, возраст, стаж хирурга и использование дополнительного манипулятора. Авторы рекомендуют выполнять постановку дополнительного троакара при 3б типе пахового кольца; постановка троакара в начале операции (сразу после идентификации пахового кольца) позволяет сократить время операции в 2 раза. Оперативное лечение паховой грыжи оптимальнее проводить хирургам, имеющим стаж от 10 до 15 лет.

**Ключевые слова:** косая паховая грыжа, дети, врожденная паховая грыжа, паховое кольцо, длительность операции, значимость факторов.

## LAPAROSCOPIC HERNIORHAPHY. ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING THE OPERATION

<sup>1</sup>Stolyar A.V., <sup>1,2</sup>Aksel'rov M.A.

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: akselerov@mail.ru

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Melnikaite St., 75)

**The objective is to study the factors affecting the duration of surgery for inguinal hernia in children. Inpatient records of 350 patients with operated congenital inguinal hernia in the surgical department No. 1 of the Regional Clinical Hospital No. 2 in Tyumen were retrospectively analyzed. A statistical analysis of the duration of the operation was carried out, taking into account various factors, such as age, diagnosis, experience of the surgeon, type of inguinal ring, as well as the fact that an additional manipulator was installed. It was revealed that the significant factors are gender, age, experience of the surgeon and the use of an additional manipulator. The authors recommend placing an additional trocar for type 3b inguinal ring; inserting a trocar at the beginning of the operation (immediately after identification of the inguinal ring) can reduce the operation period by 2 times. Surgical treatment of an inguinal hernia is best performed by surgeons having work experience of 10–15 years.**

**Keywords:** indirect inguinal hernia, children, congenital inguinal hernia, inguinal ring, duration of surgery, significance of factors.

## Введение

В клинической практике существует несколько заболеваний, относящихся к патологии влагищного отростка брюшины (ВОБ): крипторхизм, гидроцеле, фунгикулоцеле. К ним же относятся и врожденная паховая грыжа, составляющая 80,6% от всех этих болезней [1]. Наиболее часто паховая грыжа диагностируется у детей первого года жизни, причем у пациентов, родившихся со сроком гестации менее 32 недель, заболеваемость паховой грыжей еще выше и достигает 9,34% [2, 3]. Чаще встречаются правосторонние грыжи (соотношение право-, лево- и двухсторонних грыж составляет 59%, 29% и 12% соответственно) [4]. Мальчики болеют в 10 раз чаще, чем девочки [2]; 99% паховых грыж у детей – косые [4].

После постановки диагноза паховой грыжи операция показана независимо от возраста из-за риска ущемления, с зарегистрированным показателем примерно от 4,19% до 8,2%. [2, 5]. Поскольку новорожденные и дети младшего возраста подвержены более высокому риску ущемления, имеет смысл проводить оперативное лечение в плановом порядке, в более раннем возрасте.

Основой лечения паховой грыжи у детей является высокая перевязка ВОБ. В настоящее время лидирующие позиции перешли к лапароскопическим технологиям [7, 6], которые подразделяются на интракорпоральное или экстракорпоральное лигирование открытого влагищного отростка [8, 9, 10]. Преимущества лапароскопической хирургии включают возможность визуализации контралатерального глубокого кольца и лучший косметический результат.

По данным исследователей, продолжительность операции при применении различных методик может отличаться как в большую, так и в меньшую сторону. Так, по данным Esposito и др., время лапароскопической двухсторонней пластики значительно ниже, чем открытой. При односторонней пластике разницы не было [5]. По данным Feng и др., длительность при лапароскопии была ниже как при односторонней, так и при двухсторонней грыже [11]. Похожие данные

получили K. Dreuning с соавторами (2019), опубликовавшие результаты обширного метаанализа, в котором, в том числе, сравнивали продолжительность оперативного вмешательства. Авторы пришли к выводу, что длительность операции существенно ниже при использовании внебрюшинной методики [3].

К основному фактору, увеличивающему продолжительность операции, безусловно, можно отнести двухстороннюю грыжу. Также время операции удлиняют такие обстоятельства, как ожирение и ущемленная грыжа [12]. Согласно публикации авторов из Иркутска, кривая обучения хирургов методу экстракорпоральной герниорафии значительно короче кривой обучения при интракорпоральной методике [13]. Yoshimura с соавторами показал, что длительность операции зависит от стажа хирурга, сравнив в своем исследовании хирургов-резидентов (ординаторов) и практикующих врачей; так, продолжительность хирургического вмешательства у резидентов была статистически дольше, чем у хирурга (30 и 19 минут соответственно) ( $p < 0,001$ ) [14]. При анализе литературы нами не выявлены публикации, которые были бы посвящены оценке множества факторов, влияющих на продолжительность лапароскопической техники при хирургическом лечении паховой грыжи у детей.

Цель работы: изучение факторов, влияющих на продолжительность операции при паховой грыже у детей.

## Материал и методы

В хирургическом лечении паховой грыжи у детей в Тюменской области с 2016 года применяется лапароскопическая методика операции с использованием специального устройства [15].

В исследование вошло 350 пациентов, оперированных с врожденной паховой грыжей на базе хирургического отделения № 1 областной клинической больницы № 2 г. Тюмень. Средний возраст оперированных составил  $57,77 \pm 15,38$  мес. Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение детей по полу и возрасту

Пол	Муж.		Жен.		Возраст, лет									
					0–1		1–3		3–6		7–11		12–17	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	256	73,14	94	26,86	63	18	86	24,75	112	32	73	20,86	16	4,57

Все дети оперированы различными хирургами отделения, в плановом порядке, по поводу одно- или двухсторонней косой паховой грыжи. При анализе протоколов операции учитывали стаж хирурга: до 5 лет, от 5 до 10 лет, от 10 до 15 лет, больше 15 лет. При выполнении диагностической операции в протоколе фиксировался тип внутреннего пахового кольца: тип 1 – щелевидное. Представляет собой щелевидную складку брюшины, имеющую вертикальную, горизонтальную или косую ориентацию; тип 2а – треугольное без складок брюшины. Такое кольцо имеет треугольную форму, верхушка которого ориентирована медиально; тип 2б – треугольное со складками брюшины. В отличие от предыдущего, имеет избыточную складчатость брюшины по периметру; тип 3а – овальное без складок брюшины. Имеет округлую форму различного диаметра; тип 3б – овальное со складками брюшины. Имеет

округлую форму и избыточную складчатость брюшины по периметру [16]. Также фиксировался и факт постановки дополнительного манипулятора в начале или в конце операции.

Для оценки влияния того или иного фактора на длительность операции использовали дисперсионный анализ для общей линейной модели множественной регрессии (ОЛМ). В этой модели учитывали следующие показатели: возраст, пол, одно- или двухсторонняя грыжа, стаж хирурга, использование и неиспользование манипулятора.

## Результаты и их обсуждение

В ходе анализа протоколов оперативного вмешательства было выявлено изменение до- и послеоперационного диагноза. Так, до операции с односторонней грыжей было 328 (98,32%) человек, с двусторонней – 22 человека (1,68%). А после опера-

ции двухсторонняя – 195 человек (55,71%), односторонняя – 155 человек (44,29%).

Постановка манипулятора выполнялась в 33 случаях из 350 (табл. 2).

Таблица 2

#### Частота использования манипулятора

Использование манипулятора	Количество операций	Процент операций
в начале операции	18	5,16%
в конце операции	15	4,29%
не ставился	317	90,57%

При анализе количества выполненных хирургами операций мы выявили, что наибольшее количество выполнялось врачами со стажем от 5 до 10 лет (табл. 3). Средняя продолжительность операции составляла  $21,13 \pm 8,84$  минуты.

Таблица 3

#### Распределение хирургов по стажу и количеству выполненных операций

Стаж	Количество операций	Процент операций
<5 лет	97	27,71%
5–10 лет	161	46%
10–15 лет	26	7,43%
>15 лет	66	18,86%

Среди хирургов с различным стажем работы время операции также было различным, с минимальной средней продолжительностью при стаже 10–15 лет, остальные группы имели примерно равные сроки (рис. 1).

Общее количество паховых колец, выявленных у пациентов с одно- и двухсторонней грыжей, составило 545, причем наиболее часто встречалось кольцо типа 3а (табл. 4). Постановка дополнительного манипулятора наиболее часто производилась у пациентов с паховым кольцом типа 3б – в 22 случаях из 33.

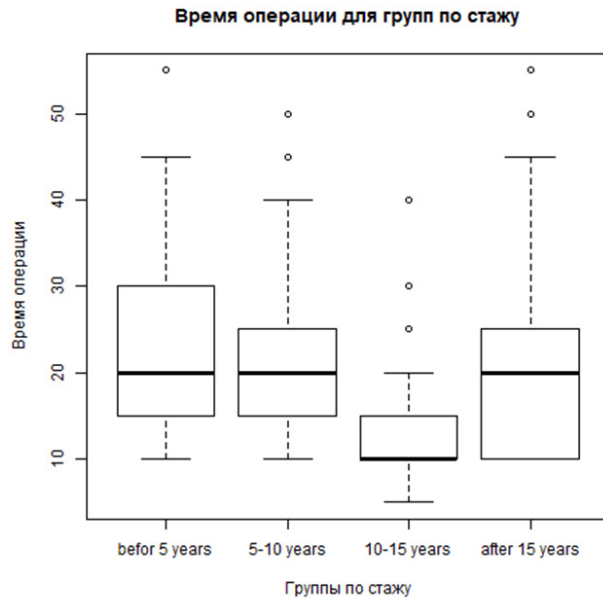


Рис. 1. Box-plot диаграмма, отражающая показатели продолжительности операции у хирургов с различным стажем

Таблица 4

#### Распределение типов паховых колец

Сторона	Тип пахового кольца											
	1		2а		2б		3а		3б		Общее количество	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Правая	18	5,9	85	27,87	29	9,51	139	45,57	34	11,15	305	100
Левая	36	15	58	24,17	16	6,67	107	33,58	23	9,58	240	100

Мы проанализировали продолжительность операции у этих пациентов в зависимости от начала постановки дополнительного манипулятора (начало операции/конец операции). Сравнение с использованием ОЛМ (дополнительные факторы: диагноз, поставленный при операции, возраст пациента, пол пациента, стаж хирурга) среднего времени операции в группах выявило значимое (значимость 99,9%) различие (табл. 5).

Таблица 5

#### Продолжительность операции при постановке троакара, кольцо 3б типа (время указано в минутах)

Показатели	В начале операции	В конце операции
количество	10	12
среднее значение	20	39,58
стандартное отклонение	5,77	5,82
медиана	20	40
1-й квартиль	16,25	35

3-й квартиль	23,75	45
минимум	10	30
максимум	30	50

Для оценки значимости факторов использовалась ОЛМ, в которой рассматривались следующие переменные: диагноз, поставленный при операции, возрастная группа пациента, пол пациента, стаж хирурга, использование/неиспользование манипулятора. Оценка показала, что возрастная категория, пол и одно-, двухсторонняя паховая грыжа не являются значимыми факторами, влияющими на длительность операции. Значимыми факторами явились: пол (значимость 99,9%; тенденция: для мальчиков время операции больше), возраст (значимость 99%; тенденция: с увеличением возраста уменьшается время операции), хирургический стаж (значимость 99,9%; тенденция: уменьшение времени операции с увеличением стажа) и использование/неиспользование манипулятора (значимость 95%).

## Выводы

При оперативном лечении паховой грыжи у детей следует оценивать многие факторы, которые оказывают влияние на его продолжительность.

В некоторых случаях требуется выполнять постановку дополнительного троакара. Наиболее часто это необходимо при 3б типе пахового кольца. Постановка троакара в начале операции (сразу после идентификации пахового кольца) позволяет сократить время операции практически вдвое.

Оперативное лечение паховой грыжи оптимальнее проводить хирургам, имеющим стаж от 10 до 15 лет.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Amadou I., Coulibaly Y., Coulibaly M.T. et al. Les Pathologies du Canal Peritoneo-Vaginal en Chirurgie Pédiatrique du CHU Gabriel Toure [Pathologies of peritoneo-vaginal canal in pediatric surgery at the teaching hospital Gabriel Touré]. *Mali Med.* 2018; 33 (2): 17–20.
2. Chang S.J., Chen J.Y., Hsu C.K., Chuang F.C., Yang S.S. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nation-wide longitudinal population-based study. *Hernia* 2016; 20: 559–563.
3. Dreuning K. Laparoscopic versus open pediatric inguinal hernia repair: state-of-the-art comparison and future perspectives from a meta-analysis et al. *Surg. Endosc.* 2019; 33 (10): 3177–3191.
4. Ein S.H., Njere I., Ein A. Six thousand three hundred sixty-one pediatric inguinal hernias: a 35-year review. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 980–986.
5. Esposito C., St. Peter S.D., Escolino M. et al. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair in pediatric patients: a systematic review. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2014; 24 (A): 811–818.
6. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сахаров С.П. Врожденная паховая грыжа – как оперировать? // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Vol. 17. № 2 (86). С. 111–115. [Stolyar A.V., Aksel'rov M.A., Sakharov S.P. Congenital inguinal hernia – how to operate? *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2016; 17 (2–86): 111–115. (In Russ.)]
7. Столяр А.В., Аксельров М.А., Сергиенко Т.В. Первый опыт видеоассистированной герниорафии у детей // Вятский медицинский вестник. 2015. № 2 (46). С. 113–114. [Stolyar A.V., Aksel'rov M.A., Sergienko T.V. The first experience of video-assisted herniorrhaphy in children. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2015; 2 (46): 113–114. (In Russ.)]
8. Feng S., Zhao L., Liao Z., Chen X. Open versus laparoscopic inguinal herniotomy in children: a systematic review and meta-analysis focusing on postoperative complications. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2015; 25: 275–280.
9. Gholoum S., Baird R., Laberge J.M., Puligandla P.S. Incarceration rates in pediatric inguinal hernia: do not trust the coding. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45: 1007–1011.
10. Kumar V.H., Clive J., Rosenkrantz T.S., Bourque M.D., Hussain N. Inguinal hernia in preterm infants ( $\leq 32$ -week gestation). *Pediatr. Surg. Int.* 2002; 18: 147–152.
11. Saka R., Okuyama H., Sasaki T., Nose S., Yoneyama C., Tsukada R. Laparoscopic treatment of pediatric hydrocele and the evaluation of the internal inguinal ring. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2014; (A) 24: 664–668.
12. Shalaby R. et al. Laparoscopic hernia repair in infancy and childhood: evaluation of 2 different techniques. *Journal of Pediatric Surgery.* 2010; 45 (11): 2210–2216.
13. Стальмахович В.Н. и др. Результаты использования различных методов эндоскопической паховой герниорафии у детей // Детская хирургия. 2018; 22 (3): 124–126. [Stal'makhovich V.N. et al. Results of using various methods of endoscopic inguinal herniorrhaphy in children. *Detskaya khirurgiya.* 2018; 22 (3): 124–126. (In Russ.)]
14. Yoshimura S., Migita M., Matsufuji H. The clinical outcomes of pediatric inguinal hernia repairs operated by surgical residents. *Asian. J. Surg.* 2020; 43 (7): 730–734.
15. Аксельров М.А., Машкин А.М., Комаров А.П., Столяр А.В., Козлов Л.Б. Патент на полезную модель RU 163478 U1, 20.07.2016. Заявка № 2015150610/14 от 25.11.2015. [Aksel'rov M.A., Mashkin A.M., Komarov A.P., Stolyar A.V., Kozlov L.B., Utility model patent RU 163478 U120.07.2016. Zayavka № 2015150610/14 ot 25.11.2015. (In Russ.)]
16. Аксельров М.А. и др. Клиническая анатомия, типы косых врожденных паховых грыж и особенности лапароскопической герниорафии // Новости хирургии. 2020; 28 (4): 404–411. [Aksel'rov M.A. et al. Clinical anatomy, types of indirect congenital inguinal hernias and features of laparoscopic herniorrhaphy. *Novosti khirurgii.* 2020; 28 (4): 404–411. (In Russ.)]

УДК 617-089.844

DOI 10.24412/2220-2021-3-30-38

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА: КОРРЕЛЯЦИЯ С ДАННЫМИ ПЭТ/КТ И СРОЧНОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л., Амидонова С.А., Каганцов И.М.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2), e-mail: sukhotskaya\_aa@almazovcentre.ru

**Результаты лечения детей с врожденным гиперинсулинизмом в последние десятилетия значительно улучшились. Этому способствовало и хирургическое лечение, которое стало более эффективным с появлением метода предоперационной визуализации очага поражения поджелудочной железы (ПЭТ/КТ). В отделении**



детской хирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова за период с 2017 года по февраль 2021 года оперировано 39 детей с врожденным гиперинсулинизмом. По данным ПЭТ-томографии с 18-F-ДОФА, диагностированы 12 диффузных форм и 24 фокальных, еще у 3 детей данные были сомнительными. После операции у 12 (31%) детей подтверждено диффузное поражение железы, у 23 (59%) детей подтвержден фокальный характер поражения, у 4 (10%) пациентов интраоперационно диагностирована атипичная форма. Из 39 детей у 36 (92%) – полное купирование гиперинсулинизма, значительное улучшение психомоторного развития, однако из них 9 (23%) пациентов нуждаются в заместительной инсулинотерапии минимальными дозировками, – это 8 детей с диффузной формой гиперинсулинизма и 1 ребенок с атипичной формой. Интра- и послеоперационных осложнений не отмечалось. Таким образом, частичная панкреатэктомия при фокальных формах, субтотальная при атипичных и почти тотальная при диффузных формах позволяют справиться с гипогликемиями вследствие врожденного гиперинсулинизма.

Ключевые слова: гиперинсулинизм, операция, дети, ПЭТ/КТ, экспресс-биопсия.

## RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL HYPERINSULINISM: CORRELATION WITH PET/CT AND URGENT HISTOLOGICAL EXAMINATION

*Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L., Amidkhonova S.A., Kagantsov I.M.*

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia (197341, Saint-Petersburg, Akkuratov St., 2), e-mail: sukhotskaya\_aa@almazovcentre.ru

The result of treatment of children with congenital hyperinsulinism has improved significantly in recent decades, partly owing to surgical treatment, which has become more effective with the advent of preoperative imaging of the pancreatic lesion (PET/CT). In the Department of Pediatric Surgery of FSBI «National Medical Research Centre named after V.A. Almazov», 39 children with congenital hyperinsulinism were operated in 2017–02.2021. PET tomography with 18-F-DOPA revealed 12 diffuse and 24 focal forms of the disease, the data of 3 other children were doubtful. After the surgery, a diffuse lesion of the gland was confirmed in 12 (31%) children, a focal nature of the lesion was confirmed in 23 (59%) children, and an atypical form was diagnosed intraoperatively in 4 (10%) patients. Of the 39 children, 36 (92%) had complete relief of hyperinsulinism, a significant improvement in psycho-motor development, however, 9 (23%) of them required insulin replacement therapy in minimal dosages. These are 8 children with a diffuse form of hyperinsulinism and 1 child with an atypical form. Intra- and postoperative complications were not observed. Thus, partial pancreatectomy in focal forms, subtotal in atypical forms and almost total in diffuse forms, can help in cases of hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism.

Keywords: hyperinsulinism, surgery, children, PET/CT, express biopsy.

### Введение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) был описан Irvine McQuarrie в 1954 году [1] и представляет собой гетерогенную группу различных генетических нарушений, проявляющихся рецидивирующими эпизодами гиперинсулинемической гипогликемии, которая вызывает необратимое повреждение коры головного мозга с последующей инвалидизацией таких больных [2, 3]. Частота заболеваемости ВГИ варьирует от 1 на 30 000 – 50 000 в европейской популяции до 1 на 2500 рождений в регионах, где распространены близкородственные браки [4]. Достижения в области генетики доказали связь ВГИ с мутациями в 14 генах, которые играют ключевую роль в регуляции секреции инсулина [5]. Наиболее часто патогенные мутации возникают в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, кодирующих компоненты АТФ-зависимого калиевого канала. Нарушение работы АТФ-зависимых калиевых каналов в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса приводит к бесконтрольной инсулиновой секреции и развитию персистирующей гипогликемии. Всем пациентам с гиперинсулинизмом проводится медикаментозная терапия, в то же время до 45–60% детей с ВГИ плохо поддаются медикаментозному лечению и требуют хирургического вмешательства [6,7]. При фокальной форме поражается ограниченный участок поджелудочной железы (ПЖ), в котором развивается

аденоматозная гиперплазия  $\beta$ -клеток (эндокриноцитов), приводящая к слиянию островков Лангерганса. При этом, в отличие от инсулиномы, сохраняется дольчатая и островковая архитектоника с участием не- $\beta$ -эндокриноцитов в пораженной области. Для диффузной формы характерна гиперплазия островков Лангерганса с появлением в них гипертрофированных и гиперхромных ядер  $\beta$ -эндокриноцитов, причем такие изменения наблюдаются во всей ткани ПЖ. Атипичная же форма отличается морфологическим мозаицизмом, включающим различные сочетания фокального и диффузного поражения железы. Развитие фокальной формы ВГИ связано с унаследованной от отца мутацией в генах *ABCC8* или *KCNJ11* в сочетании со специфической потерей материнской аллели в регионе импринтинга 11p15.1 [10]. При этом у пациентов снижается экспрессия генов, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего фактор пролиферации, что приводит к формированию участка аденоматоза с избыточной секрецией инсулина.

Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм по клиническим признакам невозможна. Однако для фокальных форм характерно тяжелое фармакорезистентное течение, тогда как диффузное поражение поджелудочной железы в некоторых случаях отличается более благоприятным

течением на фоне медикаментозной коррекции патологического состояния.

При персистирующей гипогликемии у детей со временем развивается тяжелые неврологические последствия, наиболее тяжелые из которых – это эпилепсия и слепота. Поэтому ранняя дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм позволяет своевременно назначить оптимальную тактику лечения ВГИ, улучшая прогноз заболевания. Положительный эффект от медикаментозной терапии чаще отмечается при доминантных мутациях в генах KСN11 и АВСС8 [11]. Фармакорезистентное течение характерно для гомозиготных и компаундных гетерозиготных мутаций данных генов [12]. Хирургическая тактика лечения при разных формах ВГИ кардинально различается. Наличие фокальной формы гиперинсулинизма дает возможность проведения резекции патологической области поджелудочной железы с последующим полным выздоровлением пациента [13]. При диффузной форме ВГИ с фармакорезистентным течением проводят резекцию 95–98% поджелудочной железы, что впоследствии может приводить к развитию сахарного диабета и экзокринной панкреатической недостаточности, но предотвращает дальнейшее повреждение головного мозга от рецидивирующей гипогликемии [14].

До недавнего времени в клинической практике для дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм ВГИ использовались методики, основанные на определении уровня инсулина в пробах крови, оттекающей от поджелудочной железы: чрескожно-чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены (ЧЧЗКВ) и забор крови из правой печеночной вены после внутриартериальной стимуляции (АСЗК) кальцием различных отделов поджелудочной железы [15]. Однако ввиду инвазивности и недостаточной точности этих исследований [15, 26] не теряет актуальности поиск других диагностических подходов. Среди них наибольший интерес представляет технология совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с 18F-L-флюоридгидроксифенилаланином (18F-ДОФА), которая позволяет провести дифференциальную диагностику гистологических форм ВГИ. Помимо большей информативности, ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА обладает неоспоримыми преимуществами. Доказано, что другие методы визуализации (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой) не обладают достаточной информативностью для решения данной задачи [17].

18F-L-дигидроксифенилаланин (18F-ДОФА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина, меченный позитронизлучающим изотопом 18F. В основе фармакодинамики этого радиофармацевтического препарата (РФП) лежит способность островковых клеток поджелудочной железы захватывать L-дигидроксифенилаланин с последующим его метаболическим превращением в дофамин с помощью L-аминокислотной декарбоксилазы [18].

Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что, помимо центральной нервной системы, синтез и хранение дофамина и L-ДОФА происходит в островках поджелудочной железы [19]. Увеличенный захват 18F-ДОФА β-клетками поджелудочной железы обеспечивает позитивную радионуклидную визуализацию патологического очага. У детей захват 18F-ДОФА здоровой тканью

поджелудочной железы ниже, чем у взрослых людей, что объясняется функциональной незрелостью системы L-декарбоксилазы ароматических аминокислот, благодаря чему улучшается визуализация участка с повышенным захватом радиофармпрепарата [20].

Данные ПЭТ с 18F-ДОФА дают представление о функциональной активности β-клеток поджелудочной железы, что позволяет дифференцировать фокальную и диффузные формы ВГИ. Детям младшего возраста ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА выполняют под наркозом. Инъекцию 18F-ДОФА осуществляют внутривенно из расчета 4 МБк на 1 кг массы пациента [21]. Десятиминутные ПЭТ сканы выполняют через 10, 20, 30, 40 и 50 минут после инъекции РФП [22]. Для топической диагностики очага поражения производится автоматическое совмещение трехмерных изображений ПЭТ и КТ [23]. В первую очередь производится визуальная оценка ПЭТ-данных: равномерная гиперфиксация 18F-ДОФА во всех отделах поджелудочной железы характерна для диффузной ВГИ (рис. 1), а очаговое накопление РФП, свидетельствует о фокальной форме заболевания (рис. 3, 4).

Для точности интерпретации результатов исследования, помимо визуальной оценки, также используются количественные показатели. В клинической практике широко применяется стандартизированный показатель накопления (standardized uptake value, SUV), который отражает концентрацию РФП в очаге, выраженную в Бк/мл к общему значению введенной в организм пациента активности РФП, и нормированный на площадь поверхности тела, массу тела или «безжировую» массу тела пациента. У пациентов с фокальной формой ВГИ в области аденоматоза SUVmax на 50% больше, чем этот показатель в здоровой ткани поджелудочной железы [24].

По данным литературы, чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при ВГИ находится в пределах 89% (95% ДИ: 81–95%), специфичность – 98% (95% ДИ: 89–100%) [44]. Подсчитано, что диагностическая точность ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА для определения локализации аденоматоза при фокальной форме ВГИ соответствует 82% [25, 26].

Для лучшей интерпретации исследования следует учитывать возможные причины ложноположительных результатов: физиологическая гиперфиксация РФП головкой поджелудочной железы, различный градиент аденоматоза с большим поглощением 18F-ДОФА в области головки при диффузной форме ВГИ [27]. К ложноотрицательным результатам могут привести: малые размеры очага (менее 1 см) или мультифокальность, особенности формы аденоматоза (плоский очаг), суперпозиция левой почки, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки на патологический фокус [28].

Перспективной технологией исследования является совмещенная ПЭТ/МРТ с 18F-ДОФА, которая позволит существенно снизить лучевую нагрузку на пациентов с ВГИ, т.к. выполнение МРТ не сопряжено с воздействием на организм ребенка ионизирующего излучения [29]. Достижения в области молекулярной генетики, методы визуализации (ПЭТ/КТ), медикаментозная терапия и хирургическое лечение дали возможность лучше контролировать гипогликемию и, таким образом, улучшили результаты лечения этих детей.

Несмотря на дифференциальную диагностику различных форм ВГИ методом ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА перед опера-

цией [30], окончательно подтвердить тот или иной морфологический вариант возможно только при гистологическом исследовании. Необходима срочная интраоперационная гистологическая верификация поражения ПЖ, поскольку именно на основании гистологии хирург определяет объем хирургического вмешательства, тем более визуально и пальпаторно определить точную локализацию пораженного участка часто не представляется возможным. Задержка психомоторного развития отмечается у 30–60% всех пациентов с ВГИ, а у 15–25% наблюдается тяжелое органическое поражение головного мозга, включая эпилепсию [11]. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить развитие тяжелых неврологических осложнений. При неэффективности консервативной терапии необходимо хирургическое лечение.

Цель исследования – определить показания, объем и результаты хирургического лечения врожденного гиперинсулинизма в зависимости от формы ВГИ, при использовании до операции ПЭТ/КТ и интраоперационной экспресс-биопсии.

### Материал и методы

ПЭТ/КТ с 18-F-ДОФА и интраоперационная экспресс-биопсия ПЖ стали проводиться в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2017 году. Таким образом, были реализованы современные возможности диагностики распространенности поражения поджелудочной железы при ВГИ. В отделении детской хирургии пороков развития перинатального центра НМИЦ им. В.А. Алмазова за период с 2017 г. по февраль 2021 г. оперированы 39 детей с врожденным гиперинсулинизмом из 80 больных с подтвержденным диагнозом (49%). Возраст пациентов на момент оперативного лечения составил от 1,5 мес. до 4,8 года (71% до 6 мес., 35% – первые 3 мес. жизни).

По данным ПЭТ/КТ диагностированы 11 диффузных форм и 25 фокальных, еще у 3 детей данные были сомнительными (предполагалась фокальная форма с локализацией поражения в головке ПЖ, но индекс интенсивности распределения радиофармпрепарата (панкреатический индекс = ПИ) был пограничным между фокальной и диффузной формами).

Для проведения срочного гистологического исследования ПЖ из нефиксированного операционного материала, полученного интраоперационно, на замораживающем микротоме изготавливались серийные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а у части детей также толуидиновым синим, азур-эозином, пикро Маллори, реагентом Шиффа (PAS-реакция) и красителем Май-Грюнвальда. Морфометрический анализ включал подсчет в островках Лангерганса клеток с увеличенными в 2-3 раза (по сравнению с окружающими эндокриноцитами) ядрами в 1 поле зрения при увеличении 400х с дальнейшим вычислением соотношения количества клеток с крупными ядрами к общему количеству эндокриноцитов в поле зрения. В каждом микропрепарате было оценено по 10 полей зрения, а в случае фокальной формы ВГИ – по 20 (по 10 полей зрения в зоне аденоматозных изменений и за их пределами). Подсчет клеток производился с помощью программы ImageJ. В качестве контроля был использован аутопсийный материал ПЖ от 10 детей возрастом от 1 до 10 месяцев (средний возраст 3,2±2,9 месяца), умерших от врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы.

Цифровой материал обрабатывался на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatInc., USA). Уровень статистической значимости был зафиксирован при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Диффузная форма заболевания (по данным ПЭТ/КТ) диагностирована у 11 пациентов (рис. 1). У всех диагноз был подтвержден интраоперационно по данным экспресс-биопсии. У первого больного проведена традиционно выполнявшаяся в то время субтотальная резекция поджелудочной железы в объеме 95%.

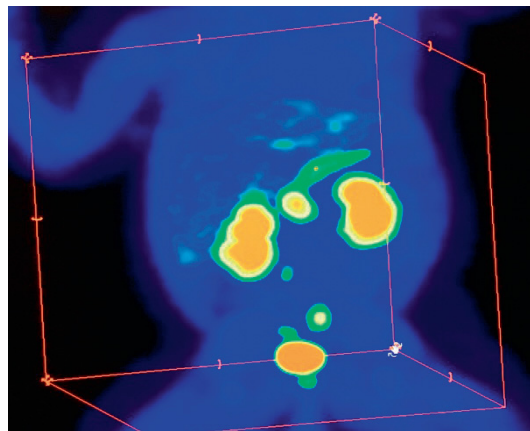


Рис. 1. Картина ПЭТ/КТ при диффузном распределении радиофармпрепарата (РФП), что соответствует диффузной форме ВГИ

После операции у больной сохранилась зависимость от инфузии растворов глюкозы и октреотида, в связи с чем через 2 месяца принято решение о необходимости повторного оперативного вмешательства, выполнена почти тотальная панкреатэктомия (98–99%). После второй операции девочка выписана домой через 3 недели на минимальных дозировках инсулина (0,5–1,0 ЕД), обращала внимание значительная активизация ребенка после второй операции, быстрый прогресс в психомоторном развитии. Учитывая данное собственное наблюдение, у остальных детей с диффузной формой сразу выполнялась почти тотальная панкреатэктомия (98–99%).

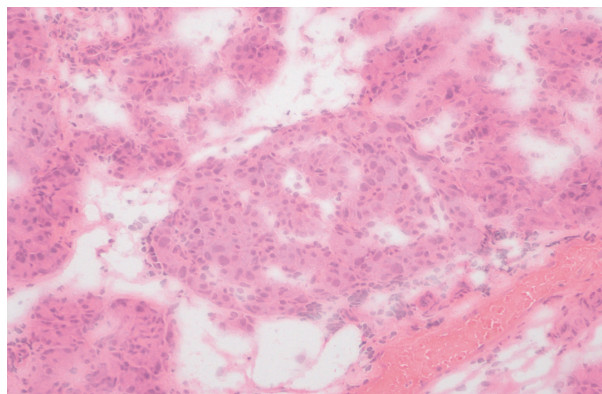


Рис. 2. Интраоперационная гистологическая картина при диффузной форме: островок Лангерганса с увеличенными в размерах ядрами эндокриноцитов, окрашивание гематоксилин-эозином, ув. x200

Срочное гистологическое исследование во время операции проводилось по описанной выше методике всем пациентам. При диффузной форме ВГИ (рис. 2) доля клеток с крупными ядрами относительно общего количества эндокриноцитов в поле зрения составила  $4,49 \pm 1,67\%$ , в то время как в контроле – лишь  $0,44 \pm 0,24\%$  (различие статистически значимо при  $p < 0,01$ ).

Через 3 недели после операции у 10 (91%) – выписка на минимальных дозировках инсулина (0,5–1,0 ЕД), у 1 (9%) пациента сохранилась потребность в инсулиностатических препаратах, однако чувствительность к ним стала намного выше, в том числе к диазоксиду (несмотря на неэффективность применения диазоксида перед операцией).

Из 11 детей с диффузной формой через 6 месяцев после выписки (табл.): 8 (73%) детей – на минимальных дозировках инсулина (0,5–1,0 ЕД), 2 (18%) детей – без терапии, 1 (9%) пациент продолжает

нуждаться в инсулиностатической терапии, но гиперинсулинизм хорошо поддается терапии. При этом все дети с выраженным прогрессированием темпов психомоторного развития сразу после операции.

С введением в комплекс предоперационного обследования ПЭТ-томографии с  $^{18}\text{F}$ -ДОФА и появлением возможности проведения экспресс-биопсии поджелудочной железы интраоперационно, за период с 2017 г. по февраль 2021 г. оперированы 39 пациентов, из них у 36 (92,3%) – полное купирование гиперинсулинизма, значительное улучшение психомоторного развития, однако из них 9 (23%) чел. нуждаются в заместительной инсулинотерапии минимальными дозировками, – это 8 детей с диффузной формой гиперинсулинизма и 1 ребенок с атипичной формой.

Результаты хирургического лечения различных форм ВГИ на основании данных ПЭТ/КТ и гистологического исследования представлены в таблице.

Таблица

**Хирургическое лечение различных форм ВГИ на основании данных ПЭТ/КТ и гистологического исследования. 2017 год – февраль 2021 гг. (n=39)**

Локализация поражения ПЖ по данным ПЭТ/КТ	Кол-во	Характер поражения по данным гистологии	Объем резекции ПЖ	Результат
диффузное поражение	12 (30,7%)	диффузное поражение	12 – почти тотальная панкреатэктомия (98–99%) (из них 1 – повторно после резекции 95%)	2 – выздоровление; 2 – улучшение; 8 – сахарный диабет
фокальное поражение	17 (43,6%) – головка +/- тело	16 – фокальная форма; 1 – смешанное поражение (атипичная форма; ПИ -1,87)	16 – проксимальная панкреатэктомия (в объеме 40–75%) с панкреато-еюноанастомозом по Ру; 1 – 98–99%	16 – выздоровление; в т.ч. 1 – атипичная форма, после резекции 98–99%; 1 – улучшение
	4 (10,3%) – тело	фокальная форма	4 – срединная панкреатэктомия (в объеме 20–30%) с панкреато-еюноанастомозом по Ру у 3 детей	4 – выздоровление
	3 (7,7%) – хвост +/- тело	фокальная форма	дистальная панкреатэктомия (в объеме 40–80%)	3 – выздоровление
сомнительный результат с вероятным поражением проксимальной части (головка +/- тело)	3 (7,7%)	диффузное поражение в сочетании с фокальным (атипичная форма)	субтотальная панкреатэктомия: 2 – 95%, 1 – 98–99%.	2 – выздоровление (после резекции 95%); 1 – сахарный диабет (после резекции 98–99%)
Итого: 39	12 (диффузное); 24 (фокальное); 3 (сомнительное)	12 – диффузная; 23 – фокальная; 4 – атипичная		27 (69,3%) – выздоровление; 3 (7,7%) – улучшение; 9 (23,0%) – сахарный диабет

Как следует из таблицы, среди 24 (62% из 39 пациентов) детей с предварительно фокальным поражением (по данным ПЭТ/КТ) у 3 из них (12,5% из 24 детей с фокальными формами; 7,7% из всех 39) обнаружено поражение дистальной части поджелу-

дочной железы (хвоста либо тела и хвоста) (рис. 3), у них была выполнена дистальная панкреатэктомия под контролем экспресс-биопсии – при исследовании патологического очага подтверждалось наличие аденоматозного поражения, далее резекция осуществ-

лялась до обнаружения нормальной ткани поджелудочной железы. Объем резекции составил 40–80% в зависимости от протяженности поражения ПЖ. Все дети после операции выздоровели.

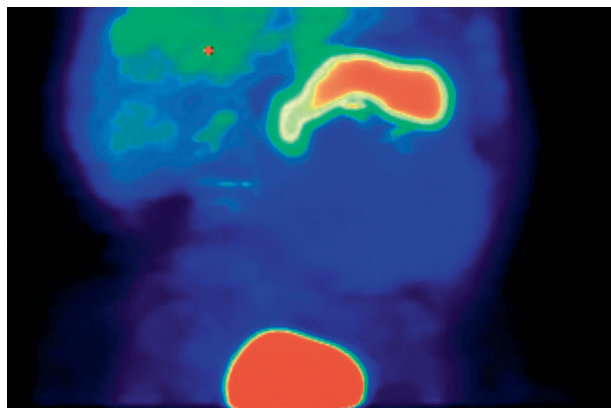


Рис. 3. Картина обширного дистального поражения поджелудочной железы (хвоста и тела) по данным ПЭТ/КТ

У 4 (16,7%) из 24 детей с фокальным ВГИ по данным ПЭТ/КТ выявлено поражение тела железы (рис. 4), проведена срединная резекция тела в объеме 20–30% с сохранением головки и у 3 с панкреатоэнтероанастомозом по Ру с оставшейся дистальной частью железы, все дети выздоровели.

У 17 (73%) из 24 детей с фокальным поражением по данным ПЭТ/КТ диагностировано поражение головки железы, что у 16 подтверждено данными экспресс-биопсии во время операции, у них выполнена проксимальная панкреатэктомия (резекция в объеме 40–75% осуществлялась до обнаружения нормальной ткани поджелудочной железы) с дистальным панкреатоэнтероанастомозом по Ру с оставшейся частью железы. Окончательный результат: 15 (94%) – выздоровление, 1 (6%) – улучшение.

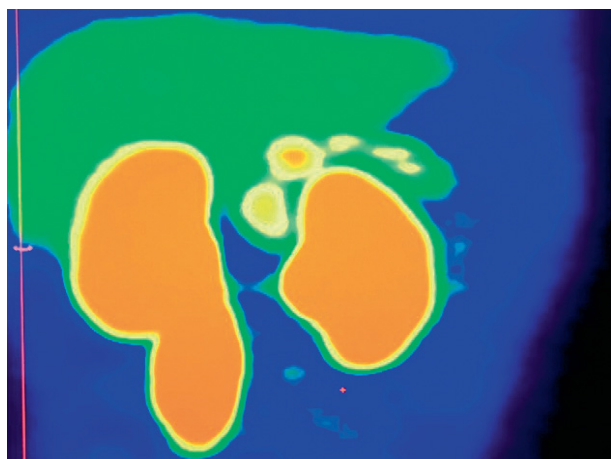


Рис. 4. Картина поражения тела поджелудочной железы по данным ПЭТ/КТ

Таким образом, из 23 пациентов с подтвержденным интраоперационно фокальным поражением ПЖ у 22 (96%) достигнуто полное выздоровление, у 1 (4%) – улучшение контроля над заболеванием.

Интраоперационная гистологическая картина при фокальной форме представлена на рисунке 5. Гистологическая картина отличалась от таковой при диффузной форме: в пораженном участке обнаружено в среднем

$1,82 \pm 0,50\%$  клеток с увеличенными в размерах ядрами, а за его пределами – всего  $0,56 \pm 0,45\%$ . Таким образом, при фокальной форме в пораженной зоне ПЖ доля клеток с крупными ядрами была статистически значимо выше, чем в контроле или за пределами очага аденоматозной гиперплазии (в обоих случаях  $p < 0,01$ ). В свою очередь, доля таких клеток за пределами пораженного участка не отличалась от контроля. Однако необходимо заметить, что в приграничных к зоне поражения участках ПЖ эндокриноциты с увеличенными в размерах ядрами встречались несколько чаще, чем в остальной неизменной эндокринной ткани. Кроме того, при сравнении доли эндокриноцитов с крупными ядрами в случае диффузной и фокальной форм ВГИ оказалось, что при диффузной форме клетки с увеличенными в размерах ядрами встречаются статистически значимо чаще, чем в пораженной зоне при фокальной форме ( $4,49 \pm 1,67\%$  против  $1,82 \pm 0,50\%$ ,  $p < 0,01$ ). Что касается абсолютного количества эндокриноцитов с крупными ядрами в поле зрения, то, как и в случае подсчета относительных величин, нами наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем увеличение их количества как при диффузной, так и при фокальной (но только в участке аденоматозной гиперплазии) формах. В частности, были получены следующие данные:  $4,95 \pm 1,24$  клетки с крупными ядрами в пораженном участке при фокальной форме,  $0,34 \pm 0,25$  – за пределами зоны поражения,  $3,86 \pm 1,55$  – при диффузной форме и  $0,34 \pm 0,19$  – в контроле. В то же время абсолютное количество клеток в поле зрения с увеличенными в размерах ядрами при различных формах ВГИ не имело между собой достоверных различий. Более того, отмечалась тенденция к обнаружению большего количества увеличенных ядер в поле зрения в зоне аденоматозной гиперплазии (фокальная форма), чем в диффузно измененной ткани ПЖ. Этот факт, вероятно, объясняется тем, что в пораженном участке при фокальной форме практически все поле зрения было занято эндокринной тканью.

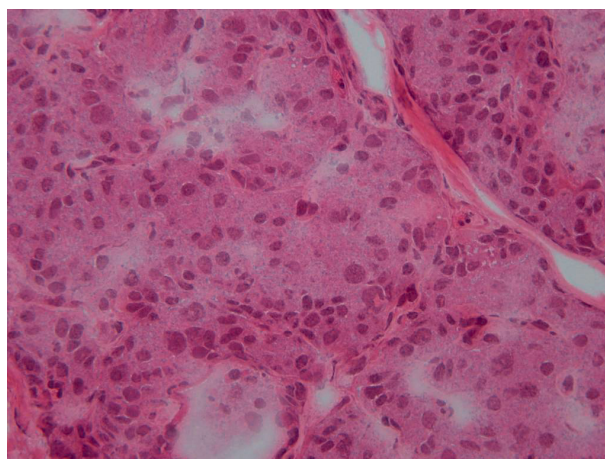


Рис. 5. Интраоперационная гистологическая картина при фокальной форме ВГИ: зона аденоматозной гиперплазии с увеличенными в размерах ядрами эндокриноцитов. Окрашивание гематоксилин-эозином, ув.  $\times 400$

У 1 ребенка по данным ПЭТ/КТ предполагалось фокальное поражение ПЖ с максимальным вовлечением головки железы, ПИ составлял 1,87, у него же был обнаружен характерный для фокальной формы гетерозиготный вариант мутации в гене *KCNJ11*. Во

время операции данные экспресс-биопсии не подтвердили фокальный характер поражения, были выявлены распространенные диффузные изменения тканей головки, тела и хвоста. Ни один из экспресс-биоптатов не показал нормальной ткани железы. Учитывая диффузный характер поражения железы и тяжелое течение заболевания с высокой потребностью в парентеральном введении глюкозы, после обсуждения с эндокринологами и патоморфологами, принято решение о проведении субтотальной панкреатэктомии (98–99%), что и было выполнено. Через 1 месяц после операции – большая выписана на минимальных дозировках инсулина (0,5–1,0 ЕД). После окончательного исследования тканей железы по залитым препаратам помимо подтверждения диффузного характера поражения всей железы обнаружена аденоматозная форма гиперплазии с максимальной выраженностью экспрессии инсулина в головке железы, что объясняет более яркое ее «свечение» по данным ПЭТ/КТ. Таким образом, у этого пациента окончательный диагноз: атипичная форма ВГИ.

У 3 детей по результатам ПЭТ/КТ предполагалось фокальное поражение головки железы, но индекс интенсивности распределения РФП был сомнительным (1,42 и 1,49 – пограничные значения между фокальной и диффузной формами, и 2,07 – ПИ в головке высокий, но повышена интенсивность распределения РФП у всей железы), во время оперативного вмешательства по результатам экспресс-биопсии было диагностировано сочетание фокального поражения в головке с диффузным поражением всей железы, в связи с чем предоперационный план изменен в пользу субтотальной резекции поджелудочной железы в объеме 98–99% у больного при смешанном диффузно-аденоматозном варианте поражения и в объеме 95% у двух других детей при наличии четкой аденомы в головке (видимой макроскопически) и диффузном равномерном поражении остальной части железы. Через 3 недели после операции – двое выписаны на минимальных дозировках инсулина (0,5–1,0 ЕД), одна пациентка (95%-панкреатэктомия) выписана в состоянии стойкой эугликемии. Через полгода после операции: 2 – в состоянии стойкой эугликемии без терапии (выздоровление), 2 – на минимальных дозировках инсулина.

Интра- и послеоперационных осложнений не отмечалось. После операции отмечается значительное улучшение психоэмоционального состояния, быстрое прогрессирование в психомоторном развитии.

### Обсуждение

На сегодня ВГИ остается сложным и многогранным заболеванием, обусловленным генетическими нарушениями; около 40% пациентов не имеют мутаций в известных генах, и работы по их распознаванию продолжают. Его этиология и патогенез требуют дальнейшего изучения для расширения возможностей диагностики и медикаментозной терапии. У детей с фокальными формами ВГИ необходимо проводить хирургическое лечение с целью удаления патологической ткани ПЖ с сохранением здоровой ткани, обеспечивающей сохранение эндокринной и экзокринной функций железы, таким образом достигается полное выздоровление. Оперативное лечение диффузной формы гиперинсулинизма приводит либо к облегчению тяжести ВГИ, либо к развитию сахарного диабета в сочетании с ферментативной недо-

статочностью экзокринной функции поджелудочной железы. Однако хирургическое лечение в таких случаях абсолютно необходимо при неэффективности консервативной терапии для предотвращения разрушительного воздействия рецидивирующей гипогликемии на психомоторное развитие, с целью предотвращения инвалидизации детей.

Во время оперативного вмешательства необходимо определить гистологически форму гиперинсулинизма, поскольку именно на основании гистологии хирург определяет объем хирургического вмешательства, в условиях когда визуально и пальпаторно определить точную локализацию пораженного участка часто не представляется возможным.

Срочное гистологическое исследование ПЖ сопряжено с большими трудностями. В отличие от некоторых авторов, считающих, что появление увеличенных в 2–3 раза ядер эндокриноцитов – надежный признак диффузной формы ВГИ [56], полученные нами данные говорят об обратном. Эндокриноциты с крупными ядрами появлялись как при диффузной, так и при фокальной формах ВГИ. И хотя их количество относительно окружающих эндокринных клеток было статистически значимо больше при диффузной форме, абсолютное количество таких клеток в поле зрения было выше при фокальной форме из-за того, что практически все поле зрения было занято эндокринной тканью. А учитывая то, что на замороженных срезах экзо- и эндокринная части ПЖ различаются плохо, подсчет увеличенных ядер неизбежно будет производиться без учета количества эндокринной ткани в поле зрения, что в конечном итоге может привести к ошибочному диагнозу фокальной формы ВГИ.

Для решения этой проблемы при приготовлении замороженных микропрепаратов вместо гематоксилин-эозина мы попытались использовать гистохимические красители, которые, согласно данным литературных источников [59], использовались в доиммуногистохимическую эру при работе с залитым в парафин материалом для различения экзо- и эндокринной частей ПЖ. Но как в те времена, так и в нашем случае все гистохимические окраски давали непостоянный результат, изменчивость которого могла еще более усугубляться использованием замороженных срезов. Таким образом, полученные результаты не позволяют на данный момент говорить о преимуществах гистохимии перед стандартным окрашиванием гематоксилином и эозином микропрепаратов для срочного гистологического исследования.

Из-за того, что при проведении срочного интраоперационного гистологического исследования критерий увеличения в размерах ядер эндокриноцитов оказался непригодным для дифференциальной диагностики между диффузной и фокальной формами ВГИ, для успешной дифференциальной диагностики на этапе интраоперационной экспресс-биопсии необходимы новые гистологические и гистохимические критерии.

### Выводы

Генетическое обследование на сегодня дает лишь предварительный ориентировочный результат. ПЭТ/КТ является вспомогательным методом диагностики поражения ПЖ. Окончательный диагноз устанавливается интраоперационно на основании экспресс-биопсии.

Атипичные формы гиперинсулинизма можно окончательно диагностировать только на основании интраоперационной гистологической верификации.

Частичная панкреатэктомия при фокальных, субтотальная (95%) при атипичных и почти тотальная (98–99%) при диффузных формах позволяют справиться с гипогликемиями вследствие врожденного гиперинсулинизма и предотвратить поражение центральной нервной системы новорожденных и младенцев.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants; clinical significance of problem and treatment. *Am. J. Dis. Child.* 1954; 87 (4): 399–428. [PubMed]
- Menni F., de Lonlay P., Sevin C. et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001; 107: 476–479. DOI: 10.1542/peds.107.3.476.
- Helleskov A., Melikyan M., Globa E., Shcherderkina I., Poertner F., Larsen A.M., Filipson K., Brusgaard K., Christiansen C.D., Hansen L.K., Christesen H.T. Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2017 Jul 10; 8: 156. DOI: 10.3389/fendo.2017.00156.
- Roženková K., Güemes M., Shah P., Hussain K. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015 Jun; 7 (2): 86–97. DOI: 10.4274/jcrpe.1891.
- Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S. et al. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 111. DOI: 10.3389/fendo.2019.00111
- Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Пойда М.Д., Баиров В.Г., Сухоцкая А.А., Соколов Ю.Ю., Ефременков А.М., Митрофанова Л.Б., Christesen H., Никитина И.Л. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65. № 5. С. 319–329. [Gubaeva D.N., Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Poida M.D., Bairov V.G., Sukhotskaya A.A., Sokolov Yu.Yu., Efrementkov A.M., Mitrofanova L.B., Christesen H., Nikitina I.L. Clinical, genetic and radionuclide characteristics of patients with focal congenital hyperinsulinism. *Problems of endocrinology.* 2019; 65 (5): 319–329. (In Russ.)]
- Lovvorn H.N. 3rd. et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J. Pediatr. Surg.* 1999 May; 34 (5): 786–92; discussion 792–3.
- Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Амидонова С.А. Хирургическое лечение врожденного гиперинсулинизма: предварительный анализ // Детская хирургия. 2019. Т. 23. № 3. С. 124–127. [Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B., Amidkhanova S.A. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: preliminary analysis. *Pediatric Surgery.* 2019; 23 (3): 124–127. (In Russ.)]
- Houghton J., Banerjee I., Shaikh G. et al. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J. Pathol. Clin. Res.* 2020; 6 (1): 12–16. DOI: 10.1002/cjp.2.144
- James C., Kapoor R.R., Ismail D., Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 289–299. DOI: 10.1136/jmg.2008.064337.
- Delonlay P., Simon A., Galmiche-Rolland L., Giurgea I., Verkarre V., Aigrain Y. et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 387–399. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.12.007.
- Ryan F., Devaney D., Joyce C., Nestorowicz A., Permutt M.A., Glaser B. et al. Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. *Arch. Dis. Child.* 1998; 79: 445–447.
- Huopio H., Reimann F., Ashfield R., Komulainen J., Lenko H.L., Rahier J. et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 897–906. DOI: 10.1172/JCI9804.
- Thomas P.M., Cote G.J., Wohlk N., Haddad B., Mathew P.M., Rabl W. et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995; 268: 426–429.
- Damaj L., le Lorch M., Verkarre V., Werl C., Hubert L., Ni-houl-Fékété C. et al. Chromosome 11p15 Paternal Isodisomy in Focal Forms of Neonatal Hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4941–4947. DOI: 10.1210/jc.2008-0673.
- Greene S.A., Aynsley-Green A., Soltesz G., Baum J.D. Management of secondary diabetes mellitus after total pancreatectomy in infancy. *Arch. Dis. Child.* 1984; 59: 356–359.
- Blomberg B.A., Moghbel M.C., Saboury B., Stanley C.A., Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol. Imaging Biol.* 2013 Feb; 15 (1): 97–105. DOI: 10.1007/s11307-012-0572-0.
- Ribeiro M.J., De Lonlay P., Delzescaux T., Boddaert N., Jaubert F., Bourgeois S. et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 560–566.
- Hussain K., Seppänen M., Nantö-Salonen K., Adzick N.S., Stanley C.A., Thornton P. et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2839–2842. DOI: 10.1210/jc.2006-0455.
- De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.J., Boddaert N., Giurgea I., Laborde K. et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 933–940. DOI: 10.1210/jc.2005-1713.
- Ericson L.E., Hakanson R., Lundquist I. Accumulation of dopamine in mouse pancreatic B-cells following injection of L-DOPA. Localization to secretory granules and inhibition of insulin secretion. *Diabetologia.* 1977; 13: 117–124. DOI: 10.1007/BF00745138.
- Santhanam P., Taïeb D. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2014; 81 (6): 789–798. DOI: 10.1111/cen.12566.
- Yang J., Hao R., Zhu X. Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nucl. Med. Commun.* 2013; 34: 347–353. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152.
- Mohnike K., Blankenstein O., Christesen H.T., De Lonlay J., Hussain K., Koopmans K.P. et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm. Res.* 2006; 66: 40–42. DOI: 10.1159/000093471.

25. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheurmann J.S., Ernst L.M., Freifelder R. et al. Accuracy of (18F) fluoroDOPA positron emission tomography for diagnosis and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4706-4711. DOI: 10.1210/jc.2007-1637.
26. Otonkoski T., Näntö-Salonen K., Seppänen M., Veijola R., Huopio H., Hussain K. et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes.* 2006; 55 (1): 13–18.
27. Treglia G., Mirk P., Giordano A., Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a metaanalysis. *Pediatr. Radiol.* 2012; 42: 1372–1379. DOI: 10.1007/s00247-012-2459-2.
28. Barthlen W., Blankenstein O., Mau H., Koch M., Hohne C., Mohnike W. et al. Evaluation of [18F]fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 869–875. DOI: 10.1210/jc.2007-2036.
29. Yang J., Yuan L., Meeks J.K., Zhang N., Li C., Hao R. 18F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012; 25: 619–622. DOI: 10.1515/jpem-2012-0114.
30. Lord K., Dzata E., Snider K.E., et al. Clinical Presentation and Management of Children With Diffuse and Focal Hyperinsulinism: A Review of 223 Cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Nov; 98 (11): E1786–E1789. Published online 2013 Sep 20. doi: 10.1210/jc.2013-2094 PMID: MC3816257 PMID: 24057290.
31. Ni J., Ge J., Zhang M., et al. Genotype and phenotype analysis of a cohort of patients with congenital hyperinsulinism based on DOPA-PET CT scanning. *European Journal of Pediatrics.* 2019; 178: 1161–1169. DOI: 10.1007/s00431-019-03408-6.
32. Сухоцкая А.А., Байров В.Г., Перминова А.А., Митрофанова Л.Б., Никитина И.Л., Рыжкова Д.В., Амидхонова С.А. Зависимость объема резекции поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме от данных ПЭТ-томографии и экспресс-биопсии // Детская хирургия. 2021. Т. 25. № 1. С. 11–19. [Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Perminova A.A., Mitrofanova L.B., Nikitina I.L., Ryzhkova D.V., Amidhonova S.A. Dependence of pancreas resection in congenital hyperinsulinism on PET and express biopsy. *Pediatric Surgery.* 2021; 25 (1): 11–19. (In Russ.)]
33. Lord K., de León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clinics in Perinatology.* 2018; 45 (1): 61–74. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.007.
34. Bensley R.R. Studies on the pancreas of the Guinea pig. *Am. J. Anat.* 1911;12 (3): 308–311.

УДК 617-089.844

DOI 10.24412/2220-2021-3-38-43

## АНАЛИЗ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С КИШЕЧНЫМИ СТОМАМИ

<sup>1</sup>Семенюта А.А., <sup>2,4</sup>Новожиллов В.А., <sup>2,3</sup>Козлов Ю.А., <sup>2,4</sup>Степанова Н.М., <sup>2,4</sup>Миллюкова Л.П., <sup>4</sup>Распутин А.А., <sup>2,4</sup>Барадиева П.А., <sup>4</sup>Краснов П.А., <sup>4</sup>Очиров Ч.Б.

<sup>1</sup>ОГАУЗ «Ангарская городская детская больница № 1», Ангарск, Россия (665835, г. Ангарск, 85-й квартал, д.35), e-mail: ankadoc@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

<sup>3</sup>ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Иркутск, Россия (664049, г. Иркутск, мкр Юбилейный, 100)

<sup>4</sup>ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница № 1», Иркутск, Россия (664009, Россия, г. Иркутск, ул. Советская, 57)

**Цель исследования:** проанализировать виды и варианты использования кишечных стом, оценить результаты реконструктивных вмешательств у новорожденных и младенцев на основе использования традиционного и прецизионного кишечного шва. В исследовании проведен ретроспективный анализ тактических и технических вариантов формирования различных видов кишечных стом у новорожденных и младенцев. Определена хирургическая тактика медицинской реабилитации у новорожденных с кишечными стомами в зависимости от характера основного патологического процесса, уровня и вида кишечной стомы, наличия осложнений, связанных с носительством кишечной стомы, и состояния пациента. Дана оценка результатам лечения пациентов после реконструктивно-восстановительных вмешательств на желудочно-кишечном тракте с применением различных вариантов анастомоза. Доказаны преимущества выполнения анастомоза на основе создания прецизионного послыдного двухрядного кишечного шва с использованием микрохирургической технологии, что позволило рекомендовать применение данной хирургической техники в клинической практике в качестве опции при реконструкции кишечника у новорожденных.

Ключевые слова: кишечная стома, кишечная непроходимость, новорожденный, кишечный анастомоз, кишечный шов.

## ANALYSIS OF RECONSTRUCTIVE SURGERY IN NEWBORNS WITH INTESTINAL STOMAS

<sup>1</sup>Semenyuta A.A., <sup>2,4</sup>Novozhilov V.A., <sup>2,3</sup>Kozlov Yu.A., <sup>2,4</sup>Stepanova N.M., <sup>2,4</sup>Milyukova L.P., <sup>4</sup>Rasputin A.A., <sup>2,4</sup>Baradieva P.A., <sup>4</sup>Krasnov P.A., <sup>4</sup>Ochirov Ch.B.



<sup>1</sup>Angarsk City Children's Hospital No. 1, Angarsk, Russia (665835, Angarsk, 85th quarter, 35), e-mail: ankadoc@mail.ru

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St., 1)

<sup>3</sup>ИГМАПО – branch of the RMANPO of the Ministry of Health of Russia, 664049, Irkutsk, Russia, (664049, Irkutsk, Subdistrict Yubileiny, 100)

<sup>4</sup>Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russia (664009, Irkutsk, Sovetskaya St., 57)

**The purpose of the study is to analyze the types and options for the use of intestinal stomas, to evaluate the results of reconstructive interventions in newborns and infants based on the use of traditional and precision intestinal sutures. The study involved a retrospective analysis of tactical and technical options for formation of various intestinal stomas in newborns and infants. The surgical tactics of medical rehabilitation in newborns with intestinal stomas was determined, depending on the nature of the main pathological process, the level and type of intestinal stoma, the presence of complications associated with the carriage of the intestinal stoma, and the patient's condition. The results of treatment after reconstructive gastrointestinal interventions with various types of anastomosis have been analyzed, and their assessment has been presented. The advantages of performing anastomosis based on the creation of a precision layered double-row intestinal suture using microsurgical technology have been proven, which made it possible to recommend the use of this surgical technique in clinical practice as an option for bowel reconstruction in newborns.**

Keywords: intestinal stoma, intestinal obstruction, newborn, intestinal anastomosis, intestinal suture.

## Введение

В экстренной абдоминальной хирургии новорожденных и детей грудного возраста одной из наиболее обсуждаемых является проблема формирования временных кишечных стом, что может быть как операцией выбора в экстренной ситуации, так и одним из этапов пластической реконструкции желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Существует много неразрешенных вопросов, связанных с отсутствием четких показаний к наложению кишечной стомы, определением уровня ее формирования, длительности существования, метода ее выполнения и реконструкции [3–6]. Поиск новых методов коррекции состояний, связанных с носительством кишечных стом, на основе современных технологий требует углубленного изучения процессов морфогенеза и репарации при восстановлении непрерывности просвета желудочно-кишечного тракта [7–9]. Практическое значение при этом приобретает не только выявление патологических изменений, но и их корреляция с клиническими особенностями заболевания. Такой анализ позволит более углубленно изучить природу патологии, определить направления улучшения лечения больных с врожденными и приобретенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [10]. Таким образом, разработка и оптимизация методов реабилитации, определение сроков восстановительных операций, технических вариантов реконструкции кишечника у младенцев, определение показаний и времени начала энтеральной нагрузки являются актуальными задачами хирургии и детской хирургии в частности.

## Материал и методы

Работа основана на ретроспективном анализе историй болезней 296 новорожденных и младенцев, находившихся на лечении в Центре хирургии и реанимации новорожденных ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (ЦХРН ИМДКБ) в период с 2006 по 2019 год, которым в ходе оперативного лечения первым этапом были сформированы кишечные стомы (энтеро- и колостомы).

В исследуемую группу вошли 177 (59,79%) мальчиков и 119 (40,20%) девочек со средней массой тела при поступлении  $1820 \pm 565$  г и сроком гестации  $34 \pm 4,3$  недели. Оперативное лечение у 166 (56,08%) пациентов проведено в первые сутки поступления, у 119 (40,20%) детей – на 2-е сутки, у 11 (3,7%) пациентов – на 3-и сутки после поступления ребенка в стационар.

Показаниями к формированию кишечной стомы явились врожденные и приобретенные заболевания желудочно-кишечного тракта. Врожденные состояния были выявлены у 180 (60,81%) больных: аноректальные мальформации – у 79 (43,88%), атрезии тонкой кишки – у 15 (8,33%), атрезии толстой кишки – у 8 (4,44%), болезнь Гиришпрунга – у 27 (15,00%), заворот кишки – у 13 (7,22%), мекониевый илеус – у 26 (14,44%), омфалоцеле – у 2 (1,11%), внутриутробный перитонит – у 10 (5,58%). Приобретенные заболевания кишечника выявлены у 116 (39,19%) младенцев: некротизирующий энтероколит – у 98 (84,48%), несостоятельность анастомоза после первично проведенной операции – у 8 (6,89%), спаечная непроходимость – у 10 (8,63%).

В исследуемой группе у всех 296 больных зарегистрировалась сопутствующая патология. Преимущественно наблюдались генетические аномалии, патология дыхательной и центральной нервной системы, сердечно-сосудистые аномалии.

В рассматриваемой выборке всем больным было выполнено оперативное вмешательство с применением энтеро- и колостомии. В зависимости от клинической ситуации выполнялись следующие виды энтеростомы – 164 (53,77%): илеостома – у 154 (93,9%) больных, еюностома – у 10 (6,1%). У большинства исследуемых больных выполнялись илеостомы, в том числе в 74 (48,05%) случаях выполнялось наложение илеостомы по Микуличу, в 77 (50,00%) – раздельной илеостомы, в 3 (1,95%) – терминальной илеостомы. Т-образный анастомоз по Bishop – Коор был выполнен у 35 (22,72%) детей.

Колостома потребовалась 141 (46,22%) пациенту. Наиболее часто выполняли сигмостомию – в 105 (34,24%) случаях, из них раздельная сигмостомия выполнена у 91 (29,83%) больного. Трансверзостомия выполнялась в 20 (6,55%) случаях, десцендостомия – в 5 (1,63%), асцендостомия – в 6 (1,96%), цекостомия – в 5 (1,63%).

Из 296 детей с кишечными стомами в дальнейшем исследование вошли 195 пациентов, которым реконструктивная операция была проведена на базе ГИМДКБ г. Иркутска.

Для выполнения основной задачи исследования пациенты были разделены на три группы в зависимости от методов формирования анастомоза:

- основная группа (ОГ) – 65 (33,33%) детей с кишечными стомами, у которых при реконструкции

кишки был сформирован анастомоз с помощью двухрядного прецизионного непрерывного шва (данный способ был апробирован в экспериментальном исследовании, где было доказано его преимущество перед другими видами кишечного шва);

- группа клинического сравнения (ГКС) – 62 (32,12%) ребенка, которым при восстановлении непрерывности желудочно-кишечного тракта анастомоз выполнен с помощью однорядного непрерывного серозно-мышечного шва;

- группа исключения (ГИ) – 68 (34,88%) пациентов, не вошедшие в дальнейшее исследование из-за несоответствия условий формирования анастомоза.

Для изучения выбраны первая и вторая группа пациентов, идентичных по совокупности условий

формирования анастомоза и исследуемых признаков (пол, возраст, вид патологии ЖКТ, наличие сопутствующих заболеваний, вид кишечной стомы).

В первой группе наложение серозно-мышечного шва выполняли по следующей методике: сопоставление краев раны начинали одним серозно-мышечным узловым швом. Начиная с брыжеечного края по наружной стороне кишечной стенки нить проводили непрерывно через мышечную оболочку в серозную оболочку. Ассистент осуществлял постоянную тракцию за свободный конец нити, не допуская ослабления уже наложенных швов. Формирование анастомоза завершали серозно-мышечным швом, а концы используемой нити связывали между собой (рис. 1).

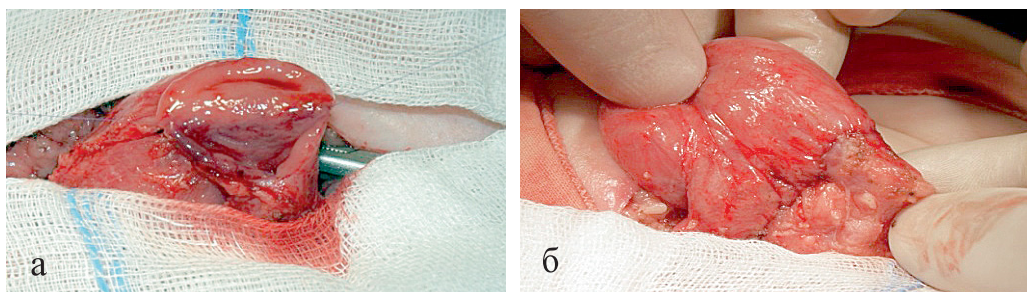


Рис. 1. Этапы формирования анастомоза при помощи однорядного непрерывного серозно-мышечного кишечного шва у новорожденных: а – формирование задней стенки анастомоза; б – анастомоз, сформированный с помощью однорядного непрерывного серозно-мышечного кишечного шва

Во второй группе создание анастомоза начинали одним слизисто-подслизистым узловым швом по внутренней поверхности кишки. Далее, начиная с брыжеечного края, атравматической иглой производили наложение непрерывного слизисто-подслизистого шва «на себя» с расстоянием между стежками 2 мм. Сначала формировали заднюю стенку соустья,

затем переднюю. После завершения первого ряда анастомоза выполняли формирование второго ряда непрерывного прецизионного серозно-мышечного шва вторым концом нити с атравматичной иглой, заканчивая анастомоз в области брыжейки. Линия соединения завершалась на наружной поверхности стенки кишки, образуя послойный анастомоз (рис. 2).

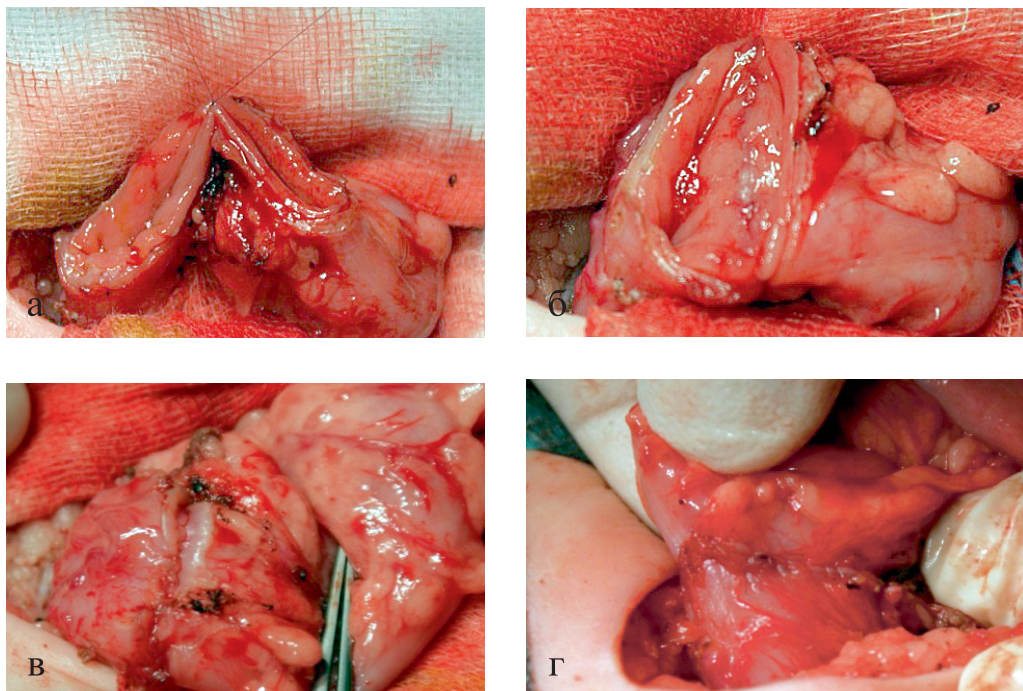


Рис. 2. Этапы формирования анастомоза при помощи двухрядного прецизионного непрерывного кишечного шва у новорожденных: а – фиксирующий слизисто-подслизистый-подслизисто-слизистый шов; б – формирование задней стенки первого ряда анастомоза; в – сформированный первый ряд анастомоза; г – анастомоз, сформированный с помощью двухрядного прецизионного непрерывного кишечного шва

После проведения реконструктивной операции для оценки результатов лечения в исследуемых группах нами использованы следующие критерии: восстановление моторики ЖКТ (начало энтерального кормления, появление самостоятельного стула); динамика изменения массы тела в послеоперационном периоде; наличие послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, сроки госпитализации.

Определение значимости различий полученных количественных данных проводили с применением критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Статистическую значимость различий качественных признаков в клиническом исследовании с учетом небольшой выборки определяли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (программа Statistica 10.0 for Windows).

### Результаты исследования

Несмотря на значительные успехи современной хирургии, достижения современной клинической фармакологии, анестезиологии и реаниматологии, позволившие расширить показания к радикальным операциям на полых органах, результаты оперативного лечения не могут быть признаны удовлетворительными.

По данным литературы, осложнения в раннем послеоперационном периоде после резекций и реконструктивных операций на тонкой и толстой кишке отмечаются в 19–25% случаев.

Многие авторы для предупреждения осложнений используют формирование временных кишечных стом. Эта методика позволяет отключать пораженную зону от пассажа кишечного содержимого, что приводит к снижению количества послеоперационных осложнений и релапаротомий [1]. Тем не менее защитная стома снижает качество жизни пациентов, может приводить к различным осложнениям, таким, как электролитные нарушения, параколомические грыжи, пролапс, стеноз, инфекции мягких тканей и др. Также следует учесть потребность в повторной операции по ее закрытию. Однако временные защитные стомы, по разным причинам, примерно у 10% пациентов остаются на протяжении всей жизни.

Одним из тяжелейших осложнений, приводящих к развитию гнойно-септических процессов в брюшной полости, является несостоятельность швов анастомоза, развивающаяся в 4–17% случаев после проведения реконструктивно-восстановительных операций. Летальность при несостоятельности швов анастомоза достигает 39% и не имеет тенденции к снижению [3].

Многочисленные исследования, посвященные различным способам и методам профилактики несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта, к сожалению, недостаточно полно и всесторонне решают данную проблему [8].

Таким образом, решение вопросов, связанных с определением показаний к наложению превентивных кишечных стом как этапа хирургической коррекции патологии кишечного тракта у новорожденных, техникой формирования, течением периода их функционирования, объективной оценкой сроков и оперативных методов закрытия с восстановлением функции желудочно-кишечного тракта является актуальной проблемой детской неонатальной хирургии.

По результатам исследования при анализе осложнений, связанных с наложением кишечной стомы, наиболее часто выявлялась периколомическая инфекция – у 33 (11,15%) пациентов, эвагинация стомы – у 5 (1,69%), параколомические грыжи – у 2 (0,68%), некроз выведенной стомы – у 5 (1,69%), стеноз стомы – у 3 (1,01%), межкишечные абсцессы – у 2 (0,68%). Резэнтеростомия и реколостомия потребовались 23 (7,77%) больным.

Из всей совокупности больных (n=296) умерло 47 (15,88%) детей, от основного заболевания – 28 (59,7%) детей, от сопутствующей патологии – 19 (40,3%).

Таким образом, анализируя результаты формирования стом у пациентов, можно отметить, что в большинстве случаев уровень формирования стомы определялся характером патологического процесса, зоной поражения кишечника, наличием сопутствующих проблем, связанных с недоношенностью и мультиорганным поражением.

При анализе результатов реконструктивных операций основными показателями восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника после закрытия кишечной стомы в послеоперационном периоде, косвенно характеризующими работу кишечного соустья, являлись клинические признаки восстановления моторики желудочно-кишечного тракта – появление перистальтики и самостоятельного стула.

В ОГ при идентичном спектре заболеваний энтеральное кормление начинали в конце 1-х суток послеоперационного периода у 35 (53,85%) детей, на 2-е сутки после операции – у 15 (23,08%), на 3-и сутки – у 7 (10,77%), в срок 3 суток и позднее – у 8 (12,31%) ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 15,7$ ;  $p = 0,01$ ). В ГКС после создания межкишечного анастомоза энтеральное кормление начинали в конце 1-х суток послеоперационного периода у 13 (20,97%) пациентов, на 2-е сутки после операции – у 20 (32,25%), на 3-и сутки – у 17 (27,42%), в срок 3 суток и позднее – у 12 (19,35%).

После реконструкции кишки необходимость в применении полного парентерального питания была у 8 (12,31%) новорожденных в ОГ и у 12 (19,35%) – в ГКС.

При гладком течении послеоперационного периода появление стула обычно наблюдалось на 2–3-и сутки в группе клинического сравнения и на 1–2-е сутки – в основной группе; данная разница явилась статистически значимой для обеих групп ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 12,7$ ;  $p = 0,01$ ).

В послеоперационном периоде дети быстро набирали в весе в обеих группах: ко времени выписки прибавка массы тела составляла от 200 до 1400 г. В ОГ положительная динамика прибавки массы тела наблюдалась у большинства детей (54 (83,08%) ребенка), в ГКС положительная динамика прибавки массы тела отмечена у 39 (62,90%) детей.

В исследуемых группах отмечены следующие осложнения: в ОГ в 1 (1,54%) случае имел место стеноз зоны анастомоза, в 3 (4,62%) случаях осложнение основного заболевания – синдром «короткой кишки». В ГКС у 5 (8,06%) пациентов зафиксирована несостоятельность анастомоза, у 2 (3,22%) – парез кишечника, у 1 (1,61%) – синдром «короткой кишки» ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 7,83$ ) (табл. 1).

Осложнения в послеоперационном периоде в исследуемых группах

Осложнения	ОГ		ГКС		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Без осложнений	61	93,85	51	82,25	7,83	0,10
Стеноз зоны анастомоза	1	1,54	1	1,61		
Несостоятельность швов	0	0	5	8,06		
Парез кишечника	0	0	2	3,22		
Синдром мальабсорбции	3	4,62	3	4,84		

В ГКС умерли двое детей после формирования анастомоза: один ребенок – с мекониальным илеусом, вследствие продолжающегося перитонита; один ребенок – вследствие метаболических нарушений, вызванных синдромом «короткой кишки» ( $p > 0,05$ ;  $\chi^2 = 1,34$ ;  $p = 51$ ). Летальные исходы в основной группе имели место в двух случаях: в первом – связаны с сопутствующей патологией (смерть наступила от врожденного порока сердца), во втором случае причиной смерти был синдром «короткой кишки».

Учитывая раннее восстановление моторики желудочно-кишечного тракта после реконструкции кишечника в основной группе, в отличие от группы клинического сравнения, введение ранней энтеральной нагрузки в ближайшем послеоперационном периоде позволило сократить время пребывания ребенка в стационаре до  $28,12 \pm 3,1$  дня, в то время как в ГКС выписка больных проводилась в срок не менее  $35,15 \pm 3,2$  дня ( $p = 0,552241$ ;  $U = 0,01$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Сроки пребывания в стационаре в исследуемых группах

Показатели	ОГ		ГКС		t-критерий Стьюдента	U-критерий
	Среднее	Станд. откл.	Среднее	Станд. откл.		
Длительность госпитализации, дни	28,12	9,2	35,15	7,3	$p = 0,55$	0,01

### Обсуждение

Проведенное аналитическое исследование демонстрирует необходимость тщательного индивидуального подхода в выборе рациональной тактики и технического решения задач, стоящих перед хирургами в определении стратегии коррекции аномалий и заболеланий желудочно-кишечного тракта у новорожденных.

Клиническое исследование различных вариантов кишечных анастомозов у новорожденных с врожденной и приобретенной патологией ЖКТ доказательно свидетельствовало о том, что восстановление перистальтики кишечника, пассажа по желудочно-кишечному тракту и возможности полноценного энтерального питания у новорожденных с анастомозами, выполненными двухрядным прецизионным кишечным швом, статистически значимо отличались. Несостоятельности в области двухрядного анастомоза не было отмечено ни у одного новорожденного. Это позволило рекомендовать применение двухрядного прецизионного кишечного шва как оптимальный метод формирования кишечного соустья.

Готовность детей к реконструктивным операциям и выбор вида кишечного шва определяются формой порока, видом сформированной кишечной стомы, сроками восстановления моторики ЖКТ, началом энтерального кормления, динамикой массы тела, а также дополнительными диагностическими исследованиями, необходимыми для подбора тактики и технического решения оперативного вмешательства.

### Заключение

Уровень формирования стомы определяется характером патологического процесса, зоной поражения кишечной трубки, наличием сопутствующих проблем, связанных с недоношенностью и мультиорганным поражением. Ключевыми факторами для выбора вида формирования кишечных стом являются

ранняя диагностика и дифференцированный подход в лечении врожденных и приобретенных пороков развития кишечника с учетом тяжести состояния ребенка, наличия сопутствующей патологии.

Применение двухрядного прецизионного кишечного шва при формировании кишечного анастомоза у новорожденных позволяют оптимизировать процесс реабилитации новорожденных и детей раннего грудного возраста в плане раннего восстановления функции желудочно-кишечного тракта, раннего начала энтеральной нагрузки и улучшения общего соматического статуса.

Использование при реконструкции просвета кишечника двухрядного прецизионного шва в основной клинической группе позволило добиться раннего восстановления моторики кишечника, начать раннее энтеральное кормление, увеличить у детей прибавку в весе и сократить время пребывания ребенка в стационаре до  $28,12 \pm 3,1$  дня, в то время как в группе клинического сравнения время пребывания в стационаре составляло  $35,15 \pm 3,2$  дня.

Двухрядный прецизионный шов с рассасывающейся синтетической нитью является предпочтительным методом при формировании межкишечных анастомозов у новорожденных.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Гарманова Т.Н., Гарманова Е.А., Казаченко Е.А., Крылов Н.Н. Из истории хирургии: эволюция взглядов на формирование кишечной стомы // История медицины. 2019. Т. 6. № 2. С. 151–159. [Garmanova T.N., Kazachenko E.A., Krylov N.N. From the history of surgery: the evolution of views

on the formation of an intestinal stoma. *Istoriya meditsiny*. 2019; 6 (2): 151–159. (In Russ.)]

2. Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А., Ералиева Л.Т. и др. Морфофункциональные изменения кишечных анастомозов // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018. № 2. С. 23–26. [Farkhadiev I.R., Almabaev I.A., Eralieva L.T. et al. Morphofunctional changes in intestinal anastomoses. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 2: 23–26. (In Russ.)]

3. Аверин В.И., Аксельров М.А., Дегтярев Ю.Г. и др. Кишечные стомы у детей. М., 2020. 112 с. [Averin V.I., Aksel'rov M.A., Degtyarev Yu.G.. *Kishechnye stomy u detei*. Moscow; 2020. 112 p. (In Russ.)]

4. Naricharan R.N., Gallimore J.P., Nasr A. Primary anastomosis or ostomy in necrotizing enterocolitis? *Pediatr. Surg. Int*. 2017; 33: 1139–1145.

5. The timing of stoma closure in infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / A. Zani, G. Lauriti, Q. Li, A. Pierro *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2017; 27: 7–11.

6. Ксенз И.В., Гриценко Е.Н., Гриценко Н.И. Энтеростомия в комплексе хирургического лечения новорожденных с заболеваниями и пороками развития кишечника // Хирургия детского возраста. 2018. № 2 (59). С. 81–84. [Ksenz I.V., Gritsenko E.N., Gritsenko N.I. Enterostomy in the complex of surgical treatment of newborns with diseases and malformations of the intestine. *Khirurgiya detskogo vozrasta*. 2018; 2 (59): 81–84. (In Russ.)]

7. Белоконов В.И., Житлов А.Г., Грицаенко А.И. и др. Обоснование техники формирования тонко- и толстокишечных стом с лечебной целью у больных с острой кишечной не-

проходимостью и перитонитом // Креативная хирургия и онкология. 2017. № 7 (3). С. 36–42. [Belokonev V.I., Zhitlov A.G., Gritsaenko A.I. et al. Substantiation of the technique of formation of small and large intestinal stomas for therapeutic purposes in patients with acute intestinal obstruction and peritonitis. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2017; 7 (3): 36–42. (In Russ.)]

8. Абдулжалилов М.К., Меджидов Р.Т., Абдуллаев М.Р. и др. Инновационные технологии оптимизации репарации тонкокишечного анастомоза при кишечной непроходимости. Махачкала, 2019. 321 с. [Abdulzhililov M.K., Medzhidov R.T., Abdullaev M.R. i dr. *Innovatsionnye tekhnologii optimizatsii reparatsii tonkokishechnogo anastomoza pri kishechnoi neprokhodimosti*. Makhachkala; 2019. 321 p. (In Russ.)]

9. Маркосьян С.А., Власов А.П. Экспериментальная оценка изменений в тканях двухрядного тонкокишечного анастомоза в различном возрасте // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. № 1 (45). С. 18–26. [Markosyan S.A., Vlasov A.P. Experimental assessment of changes in the tissues of a two-row small bowel anastomosis at different ages. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2018; 1(45): 18–26. (In Russ.)]

10. Слепов О.К., Мигур М.Ю., Сорока В.П. Хирургическое лечение низкой врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей // Хирургия детского возраста. 2017. № 2 (55). С. 70–75. [Slepov O.K., Migur M.Yu., Soroka V.P. Surgical treatment of low congenital obstruction of the small intestine in newborn children. *Khirurgiya detskogo vozrasta*. 2017; 2 (55): 70–75. (In Russ.)]

**ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ  
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ**

*Бажина И.И., Кошкин С.В.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112)

**Красный плоский лишай (КПЛ)** – воспалительное заболевание кожи с характерными клиническими и гистопатологическими признаками. В дополнение к классической форме КПЛ существует множество вариантов заболевания, включая поражение слизистой ротовой полости, ногтевых пластинок, кожи в виде линейной, кольцевидной, атрофической, гипертрофической, пигментной форм. Зудящие, полигональные, фиолетовые папулы с плоской вершиной и бляшки классического варианта КПЛ являются наиболее частым проявлением болезни, но морфология и расположение сильно различаются между клиническими случаями. В статье описаны современные данные об эпидемиологии, предрасполагающих факторах, особенностях патогенеза и клинической картины заболевания при красном плоском лишае. А также подробно описаны варианты распределения антигенов HLA I и II классов у пациентов, разделенных на группы по формам КПЛ. Среди типированных пациентов были выделены следующие группы: I группа – общая (60 человек), II – пациенты с типичной формой заболевания (46 человек), III группа – пациенты с гипертрофическим типом красного плоского лишая (11 человек), IV группа – пациенты с поражением слизистой оболочки полости рта (31 человек). 3 пациента с кольцевидной формой КПЛ не вошли в группы из-за малого числа наблюдений. Знание характеристик КПЛ и его вариантов имеет важное практическое значение для своевременного выявления, прогнозирования и эффективного управления течением заболевания.

Ключевые слова: красный плоский лишай, гипертрофическая форма, иммуногенетические показатели, антигены HLA-комплекса, гистологическая картина.

**APPLICATION OF GENETIC MARKERS FOR PREDICTION OF  
THE CURRENT OF DIFFERENT FORMS OF LICHEN PLANUS**

*Bazhina I.I., Koshkin S.V.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, K. Marx St., 112)

**Lichen planus (LP)** is an inflammatory skin disease with specific clinical and histopathological features. In addition to classic LP, there are many variants of the disease, including lesions of the oral mucosa, nail plates, skin in the form of linear, annular, atrophic, hypertrophic, pigmented forms. The most common manifestations of classic LP are itchy, polygonal, purple, flat-topped papules and plaques, but morphology and location vary greatly in different clinical cases. The article below describes recent data on the epidemiology, predisposing factors, features of the pathogenesis and clinical picture of lichen planus. It also discusses the distribution options for HLA class I and II antigens in the patients divided into groups according to the forms of LP. The following groups of patients were identified: group I – general (60 people), group II included patients with a typical form of the disease (46 people), group III consisted of patients with hypertrophic lichen planus (11 people), group IV included patients with oral mucosa lesions (31 people). 3 patients with annular LP were not included in the present investigation due to a small number of observations. Knowledge of the characteristics of LP and its variants is of great practical importance for early detection, prediction and effective management of the disease.

Keywords: lichen planus, hypertrophic form, immunogenetic parameters, HLA complex antigens, histological picture.

**Введение**

Красный плоский лишай (КПЛ) – это воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, без четко установленной причины на сегодняшний день. Он проявляется в виде зудящих, фиолетовых папул и бляшек, которые чаще всего встречаются на сгибательных поверхностях, поясничной области и на передней поверхности голеней. При детальном рассмотрении элементов можно увидеть белые линии – сеть Уикхема. У некоторых пациентов с кожными

формами заболевания существует вероятность самопроизвольного разрешения процесса в течение 1–2 лет после первоначального проявления [1]. Однако рецидивы в клинической практике встречаются часто, и часто возникает остаточная гиперпигментация кожи в местах разрешившихся элементов. Отдельно следует отметить поражение слизистой полости рта при КПЛ. В отличие от кожной формы, пероральный КПЛ – это хроническое заболевание, которое может протекать длительно бессимптомно [2, 3].

Красный плоский лишай – это идиопатическое заболевание. Его патогенез до конца не изучен, но он представляет собой аутоиммунное заболевание, опосредованное Т-клетками. Преобладающая теория заключается в том, что воздействие экзогенного агента, такого как вирус, лекарственное средство или контактный аллерген, вызывает изменение эпидермальных антигенов и активацию цитотоксических CD8+ Т-клеток. Измененные антигены вступают в перекрестную реакцию с антигенами, обнаруженными на базальных кератиноцитах, что приводит к таргетированию Т-клеток и апоптозу [4].

Распространенность кожных форм КПЛ составляет примерно от 0,2% до 1% взрослого населения во всем мире [5]. Поражение слизистых при КПЛ встречается чаще и регистрируется у 1–4% населения. По полу: женщины страдают чаще, чем мужчины, в соотношении 1,5:1. Большинство случаев развивается в возрасте от 30 до 60 лет. У детей данная патология встречается крайне редко и составляет не более 5% от всех форм КПЛ [6].

Хотя при КПЛ обычно не выделяется расовой предрасположенности, некоторые недавние исследования показали, что это заболевание может быть более распространенным среди афроамериканцев и лиц индийского и арабского происхождения [7, 8]. Также существует семейная предрасположенность, поскольку до 10% родственников пациентов первой линии отмечали развитие аналогичных симптомов этого заболевания [9].

Существуют различные подтипы КПЛ, которые проявляются паттернами, отличными от классического типа заболевания. Гипертрофическая форма КПЛ часто встречается на голенях, лодыжках и характеризуется красными, синюшными, красно-коричневыми или желто-серыми крупными папулами и бляшками, которые сливаются с образованием утолщенной или веррукозной поверхности. Язвенная форма КПЛ локализуется на подошвах или в межпальцевых складках стоп. Проявляется болезненными очагами, которые затрудняют ходьбу пациентов. Буллезная форма КПЛ чаще всего появляется на нижних конечностях в виде мелких или крупных напряженных пузырей, заполненных прозрачной или бледно-желтой жидкостью. Пигментный тип КПЛ характеризуется развитием макулярных или папулезных пигментных очагов, часто расположенных линейно [10].

Поражение слизистой оболочки полости рта встречается более чем у половины всех пациентов с КПЛ и часто является единственным симптомом. Локализуется преимущественно в ротовой полости, но может быть обнаружен на красной кайме губ, на слизистой пищевода или на коже половых органов. Существует шесть подтипов поражений слизистой при КПЛ: ретикулярный, эрозивный, папулезный, бляшечный, атрофический и буллезный. Ретикулярная форма является наиболее распространенной и представлена в виде бессимптомных белых, кружевных линий, часто наблюдаемых на слизистой оболочке щек. Эрозивные и атрофические формы обычно сопровождаются жгучей болью, усиливаемой при приеме горячей или острой пищи. На языке или слизистой оболочке щек поражения можно легко дифференцировать от лейкоплакии или кандидоза. Поражение слизистой пищевода преимущественно встречается у женщин и может привести к дисфагии, стриктурам и, возможно, плоскоклеточному раку [11, 12].

КПЛ ногтей встречается примерно у 10% пациентов и обычно поражает несколько ногтей, не обязательно затрагивая близлежащую кожу. Истончение ногтевой пластины и продольная выпуклость – первые признаки заболевания. Дальнейшее изменение приводит к рубцеванию ногтевого матрикса, образованию дорсального птеригиума, наждачных ногтей (трахонихии) и, возможно, полной потере ногтевой пластины [13, 14].

Красный плоский лишай волосистой части кожи головы называется Lichen planopilaris (LPP). Мелкие, красные, фолликулярные папулы появляются там, где присутствует воспаление фолликула, и приводят к прогрессирующей рубцовой алопеции. Данная форма заболевания может появляться самостоятельно или сочетанно с типичными формами КПЛ в других частях тела. Когда процесс возникает главным образом на передней части волосистой части головы и бровях у пожилых женщин, это изменение называют лобной фиброзирующей алопецией. Семейный вариант заболевания, известный как синдром Грэма – Литтла – Пиккарди – Лассера, характеризуется рубцовой алопецией волосистой части головы, типичной кожной или слизистой формой КПЛ и не рубцовой потерей волос с фолликулярными папулами в области половых органов и в подмышечных впадинах [15, 16].

Несмотря на вариабельность клинических проявлений, гистопатологические данные среди практических случаев в значительной степени остаются схожими. Следовательно, гистологическое исследование часто бывает полезным для подтверждения диагноза вариантов КПЛ [17].

На сегодня не теряет своей актуальности вопрос о генетической предрасположенности пациентов с красным плоским лишаем. Ранее полученные результаты позволяют предположить наличие ассоциативной связи красного плоского лишая с антигенами HLA-комплекса. Присутствие в фенотипе индивида антигена HLA B35, а также сочетаний HLA A2-B5, HLA A2-B35, HLA A3-B35, HLA A3-A19 и HLA B12-B35 можно расценивать как факторы, провоцирующие развитие клинической картины красного плоского лишая. При изучении особенностей распределения специфичностей HLA класса II достоверно выявлена предрасполагающая роль HLA-DRB1\*10 к развитию красного плоского лишая. В свою очередь специфичности DRB1\*11 и DRB1\*15(DR2) играют определенную протекторную роль в отношении развития заболевания [18, 19, 20].

Цель работы: изучить особенности иммунологической реактивности и характер распределения антигенов HLA I и II классов у больных разными формами красного плоского лишая, установить их диагностическое и прогностическое значения. Составить прогностические критерии для пациентов с целью определения вероятности развития красного плоского лишая.

## Материал и методы

В клиническое исследование включено 60 пациентов с красным плоским лишаем. Среди типизированных пациентов были выделены следующие группы: I группа – общая (60 человек), II – пациенты с типичной формой заболевания (46 человек), III группа – пациенты с гипертрофическим типом красного плоского лишая (11 человек), IV группа – пациен-

ты с поражением слизистой оболочки полости рта (31 человек). 3 пациента с кольцевидной формой КПЛ не вошли в группы из-за малого числа наблюдений.

Разброс возраста на момент изучения составил от 23 до 84 лет. Все пациенты считают себя русскими на основании языковой и этнической принадлежности, давность заболевания – 1–20 лет. Получена выписка с одобрением работы из протокола заседания ЛЭК № 10/2016 от 15.12.2016.

Антигены HLA класса I идентифицировали с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с набором типизирующих сывороток производства ЗАО «Гисанс» (Санкт-Петербург). Для группы сравнения использовали базу данных 795 здоровых доноров.

Группа сравнения для определения HLA-маркеров II класса, которые подтверждают предрасположенность или протекцию к КПЛ, составила 103 здоровых человека. При идентификации аллелей HLA класса II (локуса DRB1\*) использовали метод ПЦР.

Чтобы установить значимость различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах, мы определили критерий согласия ( $\chi^2$ ), скорректированный на непрерывность вариаций Йейтса. При нулевых частотах и значениях менее 5 в одном из полей таблицы с четырьмя полями использовался двусторонний критерий Фишера, скорректированный с учетом количества антигенов. Для определения степени ассоциации плоского лишая с иммуногенетическими параметрами был рассчитан критерий относительного риска (RR). Расценивалось так, что при RR, равном 2,0 или более, имеется положительная связь симптомами с заболеванием, т.е. существует предрасположенность к развитию КПЛ. Если значение RR<1,0, указывается устойчивость индивидуума к

этой патологии. Этиологическая фракция (EF) характеризует силу положительной связи и рассчитывается при RR>2,0, т.е. свидетельствует об объеме риска развития заболевания. Профилактическая (PF) фракция характеризует силу отрицательной ассоциации и рассчитывается при RR<1,0.

### Результаты и их обсуждение

В общей группе испытуемых выявлена отрицательная ассоциативная связь HLA-A11 ( $\chi^2=47,1$ ; RR=0,1), HLA-B7 ( $\chi^2=4,8$ ; RR=0,4), и нельзя не отметить намечающейся тенденции к повышению встречаемости HLA-A19 ( $\chi^2=3,5$ ; RR=1,9), HLA-B13 ( $\chi^2=3,7$ ; RR=1,9), HLA-B35 ( $\chi^2=3,1$ ; RR=1,6).

Оценка вероятности встречи фенотипических комбинаций выявил точное повышенное значение у A3-A19 (10,0% против 1,6%;  $\chi^2=17,9$ ; RR=11,0), B12-B35 (8,3% против 1,7%;  $\chi^2=11,0$ ; RR=4,3).

Установлено, что частота гаплотипических сочетаний A1-B8 (15,0% против 5,2%;  $\chi^2=9,3$ ; RR=3,3), A2-B27 (6,6% против 2,1%;  $\chi^2=4,8$ ; RR=3,1), A2-B35 (15,0% против 1,7%;  $\chi^2=32,4$ ; RR=10,2), A2-B40 (6,6% против 2,2%;  $\chi^2=4,3$ ; RR=3,1), A3-B35 (23,3% против 5,5%;  $\chi^2=37,4$ ; RR=10,2) значительно превышала таковую у здоровых лиц.

В общей группе при анализе аллелей локусов HLA-DRB1\* получено увеличенное значение HLA-DRB1\*1 (55,0% против 31,0%;  $\chi^2=9,0$ ; RR=2,7), HLA-DRB1\*10 (15,0% против 1,9%;  $\chi^2=10,3$ ; RR=17,4). Данная информация говорит о предрасположении к КПЛ. А снижение HLA-DRB1\*7 (15,0% против 30,0%;  $\chi^2=4,6$ ; RR=0,4), HLA-DRB1\*11 (6,6% против 25,2%;  $\chi^2=8,7$ ; RR=0,22), HLA-DRB1\*15(DR2) (18,3% против 36,8%;  $\chi^2=6,2$ ; RR=0,4) говорит о протекции к КПЛ (табл.1).

Таблица 1

**Характер распределения антигенов HLA I и II классов у пациентов с красным плоским лишаем в I общей группе**

Антигены	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=60)		$\chi^2$	RR	p	EF	PF
	абс.	%	абс.	%					
A11	108	13,5	1	1,6	7,1	0,1	<0,001	-	0,8
B7	208	26,1	8	13,3	4,8	0,4	<0,001	-	0,6
A3-A19	13	1,6	6	10,0	17,9	11,0	<0,001	0,01	-
B12-B35	14	1,7	5	8,3	11,0	4,3	<0,001	0,01	-
A1-B8	42	5,2	9	15,0	9,3	3,3	<0,001	0,03	-
A2-B27	17	2,1	4	6,6	4,8	3,1	<0,001	0,01	-
A2-B35	14	1,7	9	15,0	32,4	10,2	<0,001	0,01	-
A2-B40	18	2,2	4	6,6	4,3	3,1	<0,001	0,01	-
A3-B35	44	5,5	14	23,3	27,9	5,7	<0,001	0,04	-
01	32	31,0	33	55,0	9,0	2,7	<0,001	0,19	-
07	31	30,0	9	15,0	4,6	0,4	<0,001	-	0,6
10	2	1,9	9	15,0	10,3	17,4	<0,001	0,14	-
11	26	25,2	4	6,6	8,7	0,22	<0,001	-	0,8
15	38	36,8	11	18,3	6,2	0,4	<0,001	-	0,6

При анализе результатов типирования во II группе больных (типичная форма красного плоского лишая) выявлено: отрицательная связь антигенов HLA A11 ( $\chi^2=5,0$ ; RR=0,1), B7 ( $\chi^2=3,9$ ; RR=0,4) и достоверное повышение частоты встречаемости антигенов HLA A19 ( $\chi^2=4,3$ ; RR=2,0), B35 ( $\chi^2=4,7$ ; RR=2,0).

Данные, полученные при фенотипических сочетаниях, показали повышенную частоту встречаемости у A3-A19 (10,8% против 1,6%;  $\chi^2=15,7$ ; RR=7,4), B12-B35 (6,5% против 1,7%;  $\chi^2=4,9$ ; RR=4,0).

Установлено, что частота гаплотипических сочетаний A1-B8 (13,0% против 5,2%;  $\chi^2=4,8$ ; RR=2,7), A2-B35 (15,2% против 1,7%;  $\chi^2=32,3$ ; RR=10,3),



A2-B40 (8,6% против 2,2%;  $\chi^2=7,0$ ; RR=4,1), A3-B35 (26,0% против 5,5%;  $\chi^2=29,5$ ; RR=6,0), A9-B35 (6,5% против 2,0%;  $\chi^2=4,0$ ; RR=3,4) значительно превышала таковую у здоровых лиц.

При сравнении величин, полученных при сопоставлении распределений аллелей локусов HLA-DRB1\*, установлено, что во II группе пациентов с типичной формой красного плоского лишая отмечаются статистически значимое увеличение частоты

появления специфичности HLA-DRB1\*1 (86,9% против 31,0%;  $\chi^2=4,7$ ; RR=14,7), HLA-DRB1\*10 (17,3% против 1,9%;  $\chi^2=12,1$ ; RR=10,8) и значимое снижение частоты встречаемости специфичности HLA-DRB1\*7 (10,8% против 30,0%;  $\chi^2=6,4$ ; RR=0,3), HLA-DRB1\*11 (6,5% против 25,2%;  $\chi^2=7,1$ ; RR=0,2), HLA-DRB1\*15 (DR2) (15,2% против 36,8%;  $\chi^2=7,0$ ; RR=0,3) (табл. 2).

Таблица 2

**Характер распределения антигенов HLA I и II классов у пациентов с типичной формой красного плоского лишая во II группе**

Антигены	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=46)		$\chi^2$	RR	p	EF	PF
	абс.	%	абс.	%					
A11	108	13,5	1	2,1	5,0	0,1	<0,001	-	0,9
A19	104	13,1	11	23,9	4,3	2,0	<0,001	0,1	-
B7	208	26,1	6	13,0	3,9	0,4	<0,001	-	0,6
B35	197	24,7	18	39,1	4,7	2,0	<0,001	0,2	-
A3-A19	13	1,6	5	10,8	15,7	7,4	<0,001	0,09	-
B12-B35	14	1,7	3	6,5	4,9	4,0	<0,001	0,04	-
A1-B8	42	5,2	6	13,0	4,8	2,7	<0,001	0,08	-
A2-B35	14	1,7	7	15,2	32,3	10,3	<0,001	0,1	-
A2-B40	18	2,2	4	8,6	7,0	4,1	<0,001	0,06	-
A3-B35	44	5,5	12	26,0	29,5	6,0	<0,001	0,2	-
A9-B35	16	2,0	3	6,5	4,0	3,4	<0,001	0,04	-
01	32	31,0	40	86,9	4,7	14,7	<0,001	0,8	-
07	31	30,0	5	10,8	6,4	0,3	<0,001	-	0,7
10	2	1,9	8	17,3	12,1	10,8	<0,001	0,15	-
11	26	25,2	3	6,5	7,1	0,2	<0,001	-	0,8
15	38	36,8	7	15,2	7,0	0,3	<0,001	-	0,7

При анализе результатов типирования в III группе больных с гипертрофической формой красного плоского лишая выявлено повышение встречаемости HLA-A1 ( $\chi^2=7,8$ ; RR=5,9), HLA-B14 ( $\chi^2=7,1$ ; RR=7,5).

Анализ частоты встречаемости фенотипических сочетаний в III группе выявил достоверное повышение A1-A2 (27,3% против 7,1%;  $\chi^2=6,3$ ; RR=4,9), B13-B15 (9,0% против 0,5%;  $\chi^2=12,9$ ; RR=19,6).

Следует отметить тенденцию повышения частоты гаплотипических сочетаний в III группе A2-B5

(9,0% против 1,6%;  $\chi^2=3,5$ ; RR=6,0), A2-B35 (9,0% против 1,7%;  $\chi^2=3,1$ ; RR=5,7), A3-B35 (18,1% против 5,5%;  $\chi^2=3,2$ ; RR=3,8), значительно превышала таковую у здоровых лиц.

Во время изучения локусов в III группе пациентов с гипертрофической формой красного плоского лишая на участке HLA-DRB1\* возникло статистически значимое повышение частоты встречаемости специфичности только HLA-DRB1\*10 (18,1% против 1,9%;  $\chi^2=7,7$ ; RR=11,4) (табл. 3).

Таблица 3

**Характер распределения антигенов HLA I и II классов у пациентов с гипертрофической формой красного плоского лишая в III группе**

Антигены	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=11)		$\chi^2$	RR	p	EF	PF
	абс.	%	абс.	%					
A1	182	22,8	7	63,6	7,8	5,9	<0,001	0,5	-
B14	38	4,7	3	27,2	7,1	7,5	<0,001	0,2	-
A1-A2	57	7,1	3	27,3	6,3	4,9	<0,001	0,2	-
B13-B15	4	0,5	1	9,0	12,9	19,6	<0,001	0,08	-
A2-B5	13	1,6	1	9,0	3,5	6,0	<0,01	-	-
A2-B35	14	1,7	1	9,0	3,1	5,7	<0,01	-	-
A3-B35	44	5,5	2	18,1	3,2	3,8	<0,01	-	-
10	2	1,9	2	18,1	7,7	11,4	<0,001	0,2	-

При анализе результатов типирования в IV группе больных с поражением слизистой полости рта выявлено повышение частоты встречаемости HLA-B35 ( $\chi^2=4,7$ ; RR=2,1). При разборе частоты фенотипических

комбинаций в IV группе проявилось значительное увеличение A3-A19 (9,6% против 1,6%;  $\chi^2=10,1$ ; RR=6,5), B12-B35 (9,6% против 1,7%;  $\chi^2=9,2$ ; RR=6,1) и B13-B15 (3,2% против 0,5%;  $\chi^2=3,9$ ; RR=6,5).

Установлено, что частота гаплотипических сочетаний A1-B5 (9,6% против 1,6%;  $\chi^2=10,1$ ; RR=6,5), A2-B35 (16,1% против 1,7%;  $\chi^2=12,6$ ; RR=11,0), A2-B40 (9,6% против 2,2%;  $\chi^2=6,6$ ; RR=4,7), A3-B35 (32,2% против 5,5%;  $\chi^2=9,7$ ; RR=8,1) и A9-B35 (9,6% против 2,0%;  $\chi^2=7,8$ ; RR=5,2) значительно превышала таковую у здоровых лиц.

После сравнения данных в IV группе пациентов с поражением слизистой полости рта у аллелей локусов HLA-DRB1\* отмечается достоверный для статистики рост встречаемости специфичности HLA-DRB1\*1 (83,9% против 31,0%;  $\chi^2=27,0$ ; RR=11,5), HLA-DRB1\*10 (22,5% против 1,9%;  $\chi^2=16,2$ ; RR=14,9) (табл. 4).

Таблица 4

**Характер распределения антигенов HLA I и II классов у пациентов с поражением слизистой полости рта в IV группе**

Антигены	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=31)		$\chi^2$	RR	p	EF	PF
	абс.	%	абс.	%					
B35	197	24,7	13	41,9	4,7	2,1	<0,001	0,2	-
A3-A19	13	1,6	3	9,6	10,1	6,5	<0,001	0,08	-
B12-B35	14	1,7	3	9,6	9,2	6,1	<0,001	0,08	-
B13-B15	4	0,5	1	3,2	3,9	6,5	<0,001	0,02	-
A2-B5	13	1,6	3	9,6	10,1	6,5	<0,001	0,01	-
A2-B35	14	1,7	5	16,1	12,6	11,0	<0,001	0,1	-
A2-B40	18	2,2	3	9,6	6,6	4,7	<0,001	0,01	-
A3-B35	44	5,5	10	32,2	9,7	8,1	<0,001	0,3	-
A9-B35	16	2,0	3	9,6	7,8	5,2	<0,001	0,01	-
01	32	31,0	26	83,9	27,0	11,5	<0,001	0,7	-
10	2	1,9	7	22,5	16,2	14,9	<0,001	0,2	-

Обосновывая итоги работы, мы имеем тенденцию к повышению частоты встречаемости в фенотипе индивида антигенов HLA A19, B13, B35, а также достоверное повышение частоты сочетаний HLA A1-B8, A2-B27, A2-B35, A2-B40, A3-B35, A3-A19, B12-B35 можно расценивать как гены-провокаторы к развитию клинической картины красного плоского лишая. Нахождение в фенотипе субъекта указанных генетических признаков повышает риск развития красного плоского лишая в 3–11 раз. А присутствие A11 и B7 можно расценивать как защитные показатели.

В ходе анализа особенностей распределения характера HLA класса II выявлено значение HLA-DRB1\*1 и HLA-DRB1\*10 в предрасположенности развития красного плоского лишая. В свою очередь, специфичности DRB1\*7, DRB1\*11 и DRB1\*15(DR2) будут выступать на защиту организма в отношении развития заболевания.

#### Заключение

Красный плоский лишай является сложным и распространенным в популяции заболеванием. Ему присуща важная медико-социальная роль. Идентификация тканевых антигенов является современным методом прогнозирования течения заболевания, в том числе его редких форм. Это позволит в будущем оптимизировать подходы к терапии и даст возможность найти индивидуальный подход к каждому пациенту.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

- Irvine C., Irvine F., Champion R.H. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm. Venereol.* 1991; 71 (3): 242.
- Mignogna M.D., Lo Muzio L., Lo Russo L., Fedele S., Ruoppo E., Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int. J. Dermatol.* Vol. 2000; 39 (2):134.
- Halevy S., Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29 (2): 249.
- Shiohara T., Moriya N., Mochizuki T., Nagashima M. Lichenoid tissue reaction (LTR) induced by local transfer of Ia-reactive T-cell clones. II. LTR by epidermal invasion of cytotoxic lymphokine-producing autoreactive T cells. *J. Invest. Dermatol.* 1987; 89 (1): 8–14.
- Boyd A.S., Neldner K.H. Lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 25 (4): 593–619.
- Le Cleach L., Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N. Engl. J. Med.* 2012; 8: 723. DOI: 10.1056/NEJMc1103641.
- Balasubramaniam P., Ogboli M., Moss C. Lichen planus in children: review of 26 cases. *Clin. Exp. Dermatol.* 2008; 33 (4): 457.
- Walton K.E., Bowers E.V., Drolet B.A., Holland K.E. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr. Dermatol.* 2010; 27 (1): 34.
- Kofoed M.L., Wantzin G.L. Familial lichen planus. More frequent than previously suggested. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 13 (1): 50.
- Wagner G., Rose C., Sachse M.M. Clinical variants of lichen planus. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013; 11 (4): 309. DOI: 10.1111/ddg.12031.
- Warnakulasuriya S., Kovacevic T., Madden P., Coupland V.H., Sperandio M., Odell E., Moller H. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J. Oral. Pathol. Med.* 2011; 40 (9): 677. DOI: 10.1111/j. 1600-0714. 2011. 01054.

12. Ebrahimi M., Lundqvist L., Wahlin Y.B., Nylander E. Mucosal lichen planus, a systemic disease requiring multidisciplinary care: a cross-sectional clinical review from a multidisciplinary perspective. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2012; 16 (4): 377. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318247a907.
13. Jacobsen A.A., Tosti A. Trachyonychia and Twenty-Nail Dystrophy: A Comprehensive Review and Discussion of Diagnostic Accuracy. *Skin Appendage Disord.* 2016; 2 (1–2): 7–13. DOI: 10.1159/000445544
14. Gordon K.A., Vega J.M., Tosti A. Trachyonychia: a comprehensive review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77 (6): 640. DOI: 10.4103/0378-6323.86470.
15. Soares V.C., Mulinari-Brenner F., Souza T.E. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases. *An. Bras. Dermatol.* 2015. 90 (5): 666. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153923.
16. Errichetti E., Figini M., Croatto M., Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2018; 11: 91–102. DOI: 10.2147/CCID.S137870.
17. Захур И.И., Кошкин С.В., Бобро В.А. Кольцевидная форма красного плоского лишая. Редкое клиническое наблюдение // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. № 10. С. 642–646. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Bobro V.A. Ring-shaped form of lichen planus. A rare clinical observation. *RMJ. Medical Review.* 2020; 10: 642–646 (In Russ.)] DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-10-642-646.
18. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Гилева О.С., Куклина Е.А. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем // Вятский медицинский вестник. 2018. № 4. С. 7–11. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Gileva O.S., Kuklina E.A. Distribution pattern of HLA class I antigens in patients with lichen planus. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2018; 4: 7–11. (In Russ.)]
19. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Гилева О.С., Куклина Е.А. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем // Вятский медицинский вестник. 2019. № 1. С. 38–42. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Gileva O.S., Kuklina E.A. Distribution pattern of HLA class II antigens in patients with lichen planus. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2019; 1: 38–42. (In Russ.)]
20. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Редкий клинический случай красного плоского лишая // Русский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 46–48. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. Rare Clinical case of lichen planus. *Russian Medical Journal.* 2019. № 12. P. 46–48. (In Russ.)]

УДК 576.7+604.4

DOI 10.24412/2220-2021-3-49-53

## ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ЭКССУДАТОВ МЫШЕЙ, ПРАЙМИРОВАННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ АКТИВАТОРАМИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАКРОФАГОВ, В ПРАКТИКЕ ГИБРИДОМНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Горшков А.С., Ипатов С.С., Куклина Г.В., Печенкин Д.В., Еремкин А.В.

Филиал ФГБУ «48-й Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (610000, г. Киров, Октябрьский проспект, 119)

Получение функционально активных макрофагов является важным аспектом в процессе получения гибридом. На сегодня макрофаги продолжают оставаться оптимальным вариантом фидерного слоя клеток, выполняющих работу по очистке культур от клеточного детрита после гибридизации. Макрофаги также являются источником ростовых факторов, крайне необходимых для роста межклеточных гибридов, особенно на ранних сроках селекции токсическими агентами. В работе был оценен состав перитонеальных экссудатов лабораторных мышей линии Balb/c, праймированных различными активаторами, используемыми в практике работы гибридомной лаборатории.

Ключевые слова: гибридомная технология, перитонеальные макрофаги, активаторы, фагоцитоз.

## CYTOLOGICAL CHARACTERISTIC OF PERITONEAL EXSSUDATES IN MICE, PRIMED BY VARIOUS ACTIVATORS TO OBTAIN MACROPHAGES IN THE PRACTICE OF A HYBRIDOMA TECHNOLOGY

Gorshkov A.S., Ipatov S.S., Kuklina G.V., Pechenkin D.V., Eremkin A.V.

Affiliated Branch of the Federal State Budgetary Institution «48<sup>th</sup> Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation (610000, Kirov, Oktyabrsky Ave., 119)

The obtaining of functionally active macrophages is an important aspect of the hybridoma technology. Currently macrophages are an optimal variant of the cellular layer removing cell detritus after hybridization has been completed. Macrophages are also a source of growth factors that play a great role in the growth of intercellular hybrids, especially in the early stages of selection with toxic agents. The study presents assessment of composition of peritoneal exudates in laboratory mice of the Balb/c line, primed with various activators, used in the practice of the hybridoma laboratory.

Keywords: hybridoma technology, peritoneal macrophages, activators, phagocytosis.

## Введение

В настоящее время гибридная технология обеспечивает не только нужды фундаментальной науки препаратами диагностических антител, но и практическое здравоохранение современными высококачественными лечебными и диагностическими препаратами на основе моноклональных антител. Препараты моноклональных антител также важны как специфический компонент иммуноферментных моноклональных тест-систем и иммунохроматографических наборов реагентов, предназначенных для лабораторной диагностики опасных инфекционных заболеваний различной природы. Поэтому получение моноклональных антител к антигенам различных возбудителей на сегодня является актуальной задачей медицинской микробиологии и иммунологии.

Основным способом получения моноклональных антител является гибридная технология. Задача гибридной технологии заключается в том, чтобы из единичной клетки получить линию клеток, синтезирующих гомогенные антитела одинаковой специфичности. Как правило, в ходе селекции и клонирования гибридом плотность клеточного слоя в культуре значительно снижается. При низкой плотности клетки плохо пролиферируют и требуют присутствия в среде различных ростовых и стимулирующих факторов. На сегодня предложены разные вариации методик гибридизации, селекции, клонирования гибридных клеток, созданы коммерческие полужидкие питательные среды, ускоряющие процесс получения межклеточных гибридов, разработаны способы сортировки первичной популяции клеток после слияния, что призвано облегчить в целом трудоемкий процесс получения гибридом.

В этом процессе наиболее оптимальным является подход с использованием клеток питающего слоя, или фидерных клеток. Такие клетки выступают в роли источника факторов, стимулирующих рост гибридом. В этой роли могут быть использованы перитонеальные макрофаги, облученные клетки селезенки, тимоциты, диплоидные фибробласты легочной ткани человека [1]. Перитонеальные макрофаги в качестве клеток фидерного слоя наиболее эффективны, поскольку они не только синтетически активны, но и способны «очищать» культуру от детрита, особенно на ранних сроках после внесения в среду токсических агентов селекции (аминоптерин) [2]. Именно поэтому адекватное количество функционально активных макрофагов является залогом оптимально проведенных гибридизаций. Одним из возможных источников получения макрофагов является перитонеальный лаваж, но для выделения достаточного количества макрофагов необходимо индуцировать асептический перитонит у лабораторных животных (мыши линии Balb/c). В зависимости от возраста животных, праймирующего агента, длительности индукции воспалительного процесса и иных факторов клеточный состав экссудата, доля в нем макрофагов и их функциональное состояние будут различными [3, 4]. В связи с этим целью работы была оценка цитологического состава перитонеальных экссудатов мышей, праймированных различными активаторами.

## Материал и методы

Для получения макрофагов использовали лабораторных мышей линии Balb/c в возрасте 6 месяцев массой не менее 20 г. За сутки до забора клеток пери-

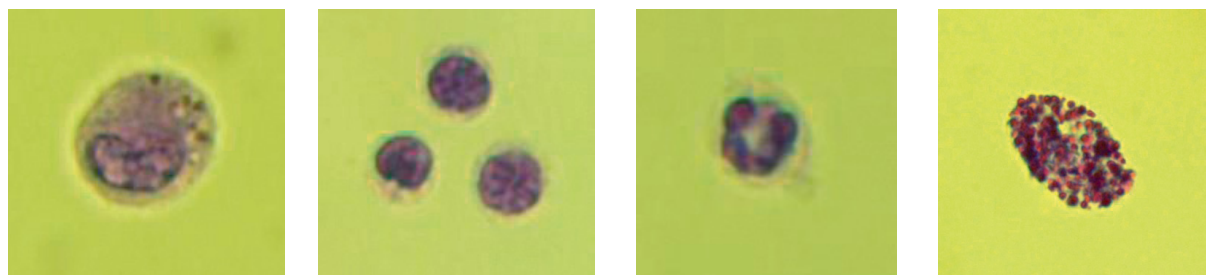
тонеального экссудата в брюшную полость с соблюдением условий асептики и антисептики вводили по 1 мл праймирующего агента. В день забора биоматериала животных подвергали эвтаназии путем цервикальной дислокации. После обработки операционного поля 70%-ным этиловым спиртом в брюшную полость каждого животного вводили по 10 мл стерильной питательной среды RPMI-1640 («Биолот», Россия). Жидкость вводили осторожно, стараясь не повредить кишечник, слегка приподнимая брюшную стенку пинцетом. Брюшко массировали в течение 5 минут. Вскрытие передней брюшной стенки производили при помощи пинцета и ножниц с таким расчетом, чтобы разрез раздвигался в краниально-каудальном направлении. Лаважную жидкость медленно аспирировали с помощью шприца вместимостью 10 мл («Восток», Россия), полученную жидкость центрифугировали при 800 g в течение 10 минут. Супернатант сливали, осадок ресуспендировали в 1 мл среды RPMI-1640, дополненной фетальной телячьей сывороткой Sus-Biol («Биолот», Россия) до 10% по объему и гентамицином до 25 мкг/мл («Биолот», Россия).

В полученном образце лаважа определяли общий цитоз (подсчет клеток в камере Горяева с трипановым синим). Цитологическое исследование лаважной жидкости проводили после суправитальной окраски клеток раствором 0,01%-ного кристаллического фиолетового в цитратном буфере по Г. Фримелю [5]. Для микроскопии клеток использовали световой микроскоп «Микмед-2» вар. 11 (ЛОМО, Россия).

Определение показателей фагоцитоза проводили по методике, описанной Г. Фримелем [5]. Для этого клетки перитонеальной жидкости в концентрации  $5 \times 10^5$  кл/мл засеивали в лунки 24-луночного планшета (TPP, Швейцария) в объеме 500 мкл на лунку и инкубировали в течение суток при температуре  $37^\circ\text{C}$  в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . Для удаления примесных элементов (лимфоциты, нейтрофилы, эритроциты, мезотелий) лунки дважды промывали средой RPMI-1640. После отмывки на монослой макрофагов наносили суспензию инактивированных нагреванием пекарских дрожжей в среде RPMI-1640 в концентрации  $1 \times 10^8$  кл/мл и инкубировали 1 час при температуре  $37^\circ\text{C}$  в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . После инкубации средой сливали, макрофаги дважды промывали средой RPMI-1640, высушивали на воздухе и окрашивали по Май – Грюнвальд – Гимзе. Фагоцитарное число (ФЧ) определяли как среднее количество дрожжевых клеток, захваченное одним фагоцитом. Фагоцитарный показатель (ФП) определяли как долю фагоцитирующих макрофагов от количества проанализированных макрофагов [6].

## Результаты и их обсуждение

При окраске кристаллическим фиолетовым все типы клеток перитонеального лаважа были хорошо различимы и имели типичную морфологию. Макрофаги выделялись на фоне остальных клеток крупными размерами, порядка 20 мкм в диаметре. Цитоплазма макрофагов в большинстве случаев содержала мелкие включения и вакуоли, ядро было округлым или бобовидным, хроматин был представлен преимущественно эухроматином (рис. 1 А).



А – макрофаг; Б – лимфоциты; В – сегментоядерный гранулоцит; Г – тучная клетка  
 Рис. 1. Виды клеток перитонеального лаважа, окраска кристаллическим фиолетовым, ув. ×1000, водная иммерсия

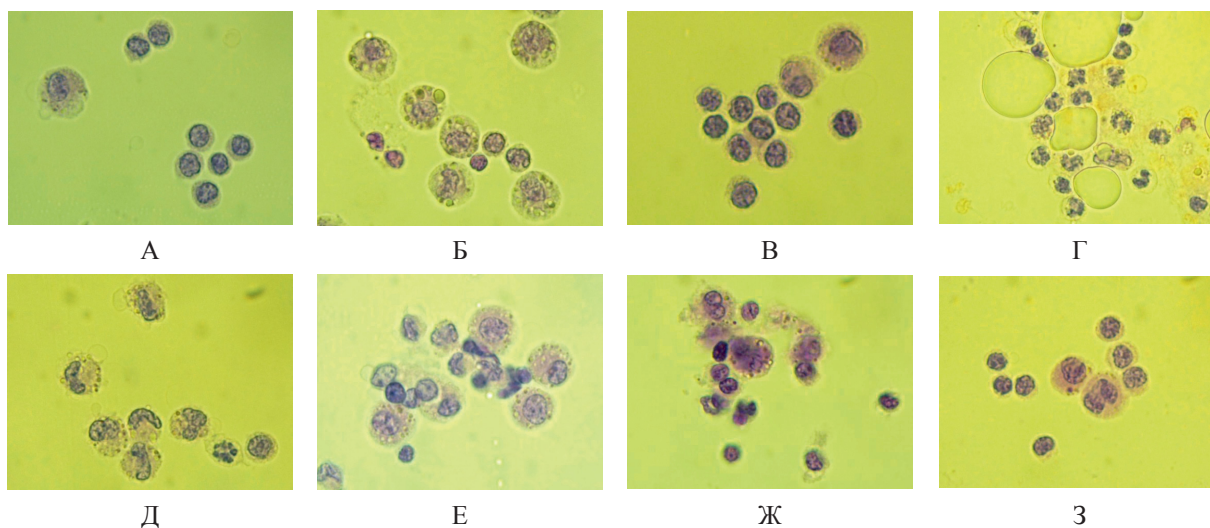
Особенно четко макрофаги выделялись на фоне лимфоцитов, цитоплазма которых была скудной, а хроматин – гораздо более четко прокрашенным, местами глыбчатым (рис. 1 Б). В части экссудатов присутствовали гранулоциты, легко узнаваемые по сегментированному ядру с коллабировавшим хроматином (рис. 1 В). В составе лаважа встречались тучные клетки, заполненные гранулами с гистамином метакроматической окраски (рис. 1 Г). Поскольку данные клетки встречались крайне редко и не вносили существенного вклада в морфологическую картину, то их долю от общего числа клеток не рассчитывали. В экссудате практически не встречалось «путевых» эритроцитов, что свидетельствует о надлежащей технике забора материала.

В качестве праймирующих агентов были использованы: нативная fetalная телячья сыворотка (ООО «Биолот», Россия), прогретая (68 °С в течение 15 минут) сыворотка, прогретая замороженная (–20 °С) сыворотка, микробиологическая жидкая питательная среда Лурия – Бергани лабораторного приготовления, тиогликолевая среда, сахароза в концентрации 0,34 М, 1% триптон, 1% дрожжевой экстракт, неполный адьювант Фрейнда. У животных контрольной группы предварительную индукцию праймирующим агентом не проводили. Микрофотографии клеточного состава перитонеального лаважа

представлены на рисунке 2, процентное содержание различных видов клеток и общий цитоз представлены в таблице 1.

Без предварительного праймирования клеточность лаважа была достаточно скудной, клетки лаважа представлены преимущественно лимфоцитами (рис. 2 А). Введение сыворотки в качестве праймирующего агента увеличивает клеточность лаважа по сравнению с контрольными показателями не менее чем в 8–10 раз. Прогревание сыворотки перед ее введением в брюшную полость приводит к частичной денатурации белка и образованию преципитатов, что, по-видимому, дополнительно стимулирует выход макрофагов в лаваж (рис. 2 Б). При этом заморозка прогретой сыворотки с целью хранения несколько снижает выход макрофагов в долевом отношении (рис. 2 В), хотя общий цитоз лаважа при этом остается достаточно высоким.

Введение неполного адьюванта Фрейнда вызывает сильные воспалительные изменения в брюшной полости лабораторных мышей. Общее содержание клеток после праймирования крайне велико и превышает 70 млн на животное, хотя доля макрофагов при этом крайне низка, клетки экссудата представлены преимущественно сегментоядерными гранулоцитами с фагоцитированными жировыми микрокаплями (рис. 2 Г).



А – без предварительного праймирования; Б – праймирование прогретой сывороткой; В – праймирование гретой замороженной сывороткой; Г – праймирование неполным адьювантом Фрейнда; Д – праймирование дрожжевым экстрактом; Е – праймирование средой Лурия – Бергани; Ж – праймирование триптоном; З – праймирование сахарозой

Рис. 2. Микрофотографии клеток перитонеального лаважа, окраска кристаллическим фиолетовым, ув. ×1000, водная иммерсия

Оптимальные показатели цитоза и доли макрофагов наблюдаются при применении белоксодержащих стимуляторов – среды Лурия – Бертани, дрожжевого экстракта, триптона и тиогликолевой среды, которая во многих руководствах рекомендуется к применению. Наилучшие показатели из данной группы были характерны для дрожжевого экстракта, праймирование которым приводит к получению перитонеального экссудата с цитозом не менее 17 млн на животное и содержанием макрофагов не менее 39% (рис. 2 Д). Среда Лурия – Бертани также обеспечивает высокий относительный выход макрофагов

при средних цифрах цитоза (рис. 2 Е). Праймирование мышей триптоном ведет к образованию экссудата средней клеточности (общий цитоз порядка 5 млн на животное) и среднего относительного содержания макрофагов (рис. 2 Ж). Сходными характеристиками обладает экссудат, полученный от мышей, праймированных тиогликолевой средой. Сахароза, использованная в качестве индуктора перитонита, хуже всех использованных активаторов стимулирует выход клеток в перитонеальный экссудат, доля макрофагов в нем составляет порядка 20% (рис. 2 З).

Таблица 1

**Результаты оценки клеточного состава перитонеального лаважа животных, праймированных различными активаторами**

Праймирующий агент	Общий цитоз, $\times 10^6$ кл./ животное	Доля различных видов клеток в экссудате, М $\pm$ м, %		
		Макрофаги	Лимфоциты	Гранулоциты
Без праймирования	0,3 $\pm$ 0,12	12,4 $\pm$ 0,8	78,7 $\pm$ 5,6	8,9 $\pm$ 2,3
Нативная сыворотка	3,97 $\pm$ 0,16	26,7 $\pm$ 3,0	65,6 $\pm$ 3,6	7,7 $\pm$ 1,3
Прогретая сыворотка	3,51 $\pm$ 0,05	39,6 $\pm$ 3,2	51,6 $\pm$ 3,2	8,8 $\pm$ 0,6
Прогретая замороженная сыворотка	3,34 $\pm$ 0,17	29,4 $\pm$ 2,4	64,2 $\pm$ 2,8	6,4 $\pm$ 1,2
Неполный адьювант Фрейнда	79,0 $\pm$ 9,29	16,1 $\pm$ 3,1	9,8 $\pm$ 3,4	74,1 $\pm$ 6,2
Тиогликолевая среда	7,7 $\pm$ 1,2	18,3 $\pm$ 1,3	66,6 $\pm$ 2,6	15,1 $\pm$ 4,5
Среда Лурия – Бертани	4,30 $\pm$ 0,07	38,4 $\pm$ 1,8	55,5 $\pm$ 1,3	6,1 $\pm$ 1,0
Триптон	4,78 $\pm$ 0,52	13,8 $\pm$ 1,1	73,2 $\pm$ 1,2	13,0 $\pm$ 1,3
Дрожжевой экстракт	17,52 $\pm$ 1,3	39,1 $\pm$ 3,3	14,4 $\pm$ 0,9	46,8 $\pm$ 3,4
Сахароза	0,96 $\pm$ 0,48	20,4 $\pm$ 1,9	76,3 $\pm$ 2,2	3,3 $\pm$ 0,9

Таким образом, для получения фидерного слоя макрофагов неполный адьювант Фрейнда оказался непригоден, поскольку обеспечивал преимущественный выход нейтрофилов в перитонеальный экссудат, а полученные макрофаги – малоактивными по причине фагоцитирования частиц масляной эмульсии. Также непригодным был лаваж непраймированных и праймированных сахарозой животных по причине малого цитоза. На основании этого макрофаги данных групп для дальнейших исследований не использовались.

Макрофаги, полученные в ходе эксперимента по оценке клеточности лаважа, инкубировали в лунках 24-луночных планшетов для постановки теста фагоцитоза. Результаты оценки фагоцитарной активности (ФП и ФЧ) представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Фагоцитарная активность макрофагов перитонеального лаважа животных, праймированных различными активаторами**

Праймирующий агент	ФП	ФЧ
Нативная сыворотка	62,6 $\pm$ 5,3	2,8 $\pm$ 0,2
Прогретая сыворотка	82,6 $\pm$ 4,2	3,5 $\pm$ 0,3
Прогретая замороженная сыворотка	84,3 $\pm$ 2,2	2,8 $\pm$ 0,2
Среда Лурия – Бертани	64,2 $\pm$ 5,2	2,9 $\pm$ 0,2
Дрожжевой экстракт	12,5 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 0,1
Тиогликолевая среда	34,8 $\pm$ 4,6	2,1 $\pm$ 0,2
Триптон	32,6 $\pm$ 5,3	1,94 $\pm$ 0,2

Как следует из данных таблицы 2, высокоактивными оказались макрофаги после индукции асептического перитонита прогретой сывороткой и средой Лурия – Бертани, на основании чего мы считаем целесообразным их использование в качестве фидер-

ного слоя при получении гибридом на этапе слияния и внесения селекционных агентов. Фагоцитарная активность макрофагов, полученных после праймирования мышей тиогликолевой средой и триптоном, оказалась сниженной по отношению к показателям активности макрофагов, полученных после праймирования различными вариантами гетерологичной сыворотки.

Макрофаги, полученные от мышей, праймированных дрожжевым экстрактом, оказались малоактивны и слабо фагоцитировали дрожжевые клетки, поэтому их применение в гибридомной технологии на этапе слияния клеток миеломы и спленоцитов, когда требуется активный фагоцитоз клеточного детрита (после внесения токсического селекционного агента аминокперина), мы считаем нецелесообразным. Тем не менее индукция перитонита 1%-ным дрожжевым экстрактом обеспечивает хороший выход макрофагов, поэтому применение такого стимулятора возможно, например, для создания фидерного слоя на этапе клонирования первично-позитивных клеточных гибридов или наращивания биомассы гибридом в культуральных флаконах Т25 и Т75 (матрацы) для прививки лабораторным животным.

### Выводы

Оптимальными стимуляторами перитонита для получения макрофагов с целью их использования на этапе слияния и селекции гибридом являются прогретая фетальная телячья сыворотка и среда Лурия – Бертани.

Оптимальным стимулятором перитонита для получения макрофагов с целью их использования на этапе клонирования первично-позитивных клеточных гибридов или наращивания биомассы гибридом является дрожжевой экстракт.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Greenfield E.A. Preparing Feeder Cell Cultures to Support Hybridoma Growth. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2019. P. 722–725. DOI: 10.1101/pdb.prot103168.  
 2. Cassado A.A., Lima M.R., Bortoluci K.R. Revisiting mouse peritoneal macrophages: heterogeneity, development, and function. *Frontiers in Immunology*. 2015; 6: 1–9. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00225.  
 3. Goncalves R., Mosser D.M. The isolation and characterization of murine macrophages. *Current*

*Protocols in Immunology*. 2015. 111: 14.1.1–14.1.16. DOI: 10.1002/0471142735.im1401s111.

4. Ray A., Dittel B.N. Isolation of Mouse Peritoneal Cavity Cells. *Journal of Visualized Experiments*. 2010. P. 1–3. DOI:10.3791/1488.

5. Фримель Г. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. Пер. с нем. А.П. Тарасова. М.: Медицина, 1987. 472 с. [Friemel G. Immunologisches metody. Transl. from the German by A.P. Tarasov. Moscow: Meditsina, 1987. 472 p. (In Russ.)]

6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 800 с. [Kishkun A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 800 p. (In Russ.)]

УДК 615.099-091.8:34

DOI 10.24412/2220-2021-3-53-58

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОСТРЫХ СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НАРКОТИКАМИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

*Грехов И.А., Долгова О.Б.*

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: nithterit@gmail.com

**Цель:** оценить специфичность гистоморфологических изменений внутренних органов при острых отравлениях наркотиками у наркопотребителей и возможность дифференциальной диагностики с внезапной сердечной смертью. Ретроспективно проанализированы 140 случаев смертельных острых отравлений наркотиками и 30 случаев внезапной сердечной смерти. Исследования трупов выполнены на базе ГАУЗ МЗ СО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», период 2005–2020 гг. Изучены акты судебно-медицинских исследований трупов, судебно-гистологические и судебно-химические акты исследований, выполнен расчет коэффициента Колмогорова – Смирнова, представлены четырехпольные таблицы и графики, рассчитаны сравнительный критерий  $\chi^2$  Пирсона и корреляционные критерии Крамера, коэффициент сопряженности Пирсона и нормированное значение коэффициента Пирсона. Определены специфические для наркопотребителей молодого возраста гистоморфологические признаки: серозный межлочечковый гепатит, жировая дистрофия печени, гиперплазия или гипоплазия фолликулов селезенки. При внезапной сердечной смерти установлена микроморфологическая специфичность гипертрофии и дистрофии миокардиоцитов, белковой дистрофии печени, кровоизлияний в селезенку, артерио/артериолосклероза внутренних органов. Оценка силы связи между причинами смерти и патоморфологическими изменениями внутренних органов позволила выделить специфические морфологические признаки: гипертрофия кардиомиоцитов на фоне дистрофии миокарда для внезапной сердечной смерти; межлочечковый серозный гепатит для воздействия нейродепрессантами; общие признаки для острых отравлений наркотиками (гиперплазия/гипоплазия фолликулов селезенки и жировая дистрофия печени). На основании анализа силы связи построена расчетная модель определения наиболее вероятной причины смерти у лиц молодого возраста в представленной выборке.

**Ключевые слова:** острые отравления наркотиками, внезапная сердечная смерть, морфологические признаки, специфичность.

## FORENSIC MEDICAL ASSESSMENT OF PECULIARITY OF MICROMORPHOLOGICAL CHANGES IN ACUTE FATAL DRUG POISONING IN YOUNG PEOPLE

*Grekhov I.A., Dolgova O.B.*

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620014, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: nighterit@gmail.com

**The main objective is to assess the specific features of micromorphology of the internal organs in fatal drug poisoning in drug addicts and possibility of differential diagnosis in cases of sudden cardiac death. 140 cases of fatal acute drug poisoning and 30 cases of sudden cardiac death were retrospectively analyzed. Examination of the corpses was carried in the Sverdlovsk Region Medical Examiner's Office in the period from 2005 to 2020. The forensic medical reports, forensic histological and forensic chemical examination reports were analyzed, the Kolmogorov – Smirnov coefficient was calculated, four-field tables and graphs were presented,**

**Pearson and Kramer correlation criteria, Pearson contingency coefficient and standardized value of Pearson coefficient were calculated. Histomorphological signs specific for young drug users were identified, such as: serous interstitial hepatitis, fatty liver syndrom, hyperplasia or hypoplasia of the spleen follicles. The following histological signs specific for sudden cardiac death were identified: myocardiocyte hypertrophy and dystrophy, hepatic protein dystrophy, spleen hemorrhage, arterio/arteriosclerosis of the internal organs. Assessment of the association between the causes of death and microscopic changes in the internal organs allowed for specific morphological signs identification, such as: cardiomyocyte hypertrophy against the background of myocardial dystrophy in cases of sudden cardiac death; interstitial serous hepatitis in cases of exposure to neurodepressants; hyperplasia/hypoplasia of spleen follicles and fatty liver in cases of acute drug poisoning. Based on the analysis of the association, a computational model to determine the most likely cause of death in young people in the presented sample has been worked out.**

Keywords: acute drug poisoning, sudden cardiac death, morphological features, peculiarity.

## Введение

Судебно-гистологическое исследование внутренних органов используется для подтверждения в качестве причины смерти «острого отравления наркотиками» [1], однако вышеуказанная нозологическая единица, с учетом отсутствия патогномичных макроскопических и микроскопических признаков острого наркотического отравления, требует установления специфичности морфологических признаков, в том числе гистологических.

Кроме того, нередко в процессе производства судебно-медицинской экспертизы возникает вопрос о наступлении смерти от острого отравления наркотическими веществами при отсутствии возможности определения наркотика в ходе развернутого судебно-химического исследования, и врачу-судебно-медицинскому эксперту требуются объективные морфологические критерии для формулировки экспертного вывода.

В исследованиях, оценивающих характер гистоморфологических признаков поражения внутренних органов у наркопотребителей, описаны следующие возможные изменения [2–5]:

- системные гемоциркуляторные нарушения в органах;
- набухание и ишемические повреждения нейронов, наличие периваскулярных кровоизлияний в головном мозге;
- межлочечковый серозный гепатит;
- интраальвеолярные кровоизлияния;
- участки делипоидизации коркового вещества надпочечника;
- контрактурные изменения и глыбчатый распад кардиомиоцитов.

Сложность представляет дифференциальная диагностика острых отравлений наркотиками с повреждениями/заболеваниями, в том числе со внезапной сердечной смертью. Изучение специфичности патоморфологических изменений внутренних органов позволит унифицировать экспертную оценку вероятности наступления смерти от острых отравлений наркотиками, в том числе новыми наркотическими веществами.

Цель исследования – оценить специфичность гистоморфологических изменений внутренних органов при острых отравлениях наркотиками и возможности дифференциальной диагностики с внезапной сердечной смертью.

## Материал и методы

Ретроспективное исследование 170 случаев судебно-медицинского исследования трупов в государственном автономном учреждении министерства здравоохранения Свердловской области «Бюро су-

дебно-медицинской экспертизы), 170 актов судебно-гистологического исследования и 170 актов судебно-химического исследования по представленным случаям, в том числе 70 случаев с установленным в качестве причины смерти «острым отравлением психостимуляторами», 70 случаев смерти от «острого отравления нейродепрессантами», 30 случаев – с основным заболеванием в варианте «внезапной сердечной смерти». Период исследования – 2005–2020 гг.

Критерии отбора: возраст 18–44 года, наличие результатов развернутого химико-токсикологического исследования, известные обстоятельства обнаружения трупа, объективно установленные данные о прижизненной клинической картине при наступлении смерти от заболевания сердца.

В каждом случае оценивалось наличие 18 гистоморфологических признаков: липоматоза стромы миокарда, мелкоочагового кардиосклероза, гипертрофии миокардиоцитов, дистрофии миокардиоцитов, серозного межлочечкового гепатита, печеночного фиброза, белковой и жировой дистрофии печени, нефросклероза, белковой дистрофии почек, интраальвеолярных кровоизлияний, гиперплазии и гипоплазии фолликулов селезенки, кровоизлияний в селезенке, дистрофии ганглиозных клеток головного мозга, кровоизлияний во внутренних органах, артерио/артериосклероза внутренних органов. Признаки были выбраны на основании литературных данных о наиболее распространенных микроскопических изменениях во внутренних органах при остром отравлении наркотиками и внезапной сердечной смерти [2–5].

Общее количество статистических единиц – 3740.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием PC AMD A10 в среде Windows с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel версии 2010.

Оценка характера распределения выборки проводилась графическим и расчетным (подсчет коэффициента Колмогорова – Смирнова) методами с использованием программы MedCalc версии 19.0.1.

Расчет критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия факторов риска проводился методом построения четырехпольной таблицы и последующего расчета критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего проводить сравнение выборок при отсутствии однородного и нормального распределения.

Изначально выполнен расчет ожидаемого количества наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных



итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия  $\chi^2$  по формуле 1.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (1),$$

где  $i$  – номер строки (от 1 до  $r$ )

$j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ )

$O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$

$E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Значение критерия  $\chi^2$  сравнивалось с критическими значениями для  $(r - 1) \times (c - 1)$  числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия  $\chi^2$  превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Расчет критериев оценки силы связи между фактором риска и исходом методом построения четырехпольной таблицы и последующего расчета критерия Крамера ( $V$ ) (формула 2), коэффициента сопряженности Пирсона ( $c$ ) (формула 3).

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{N(k - 1)}} \quad (2)$$

$$c = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2 + N}} \quad (3),$$

где  $N$  – общая сумма частот в четырехпольной таблице

$\chi^2$  – рассчитанный критерий Пирсона

$k$  – наименьшее из количеств строк и столбцов.

Расчет нормированного значения коэффициента Пирсона ( $c'$ ) осуществлялся путем перемножения ковариации переменных на произведение их среднеквадратических отклонений.

Оценка силы корреляционной связи проводилась в соответствии с рекомендациями Rea & Parker Research [6].

### Результаты и их обсуждение

В большинстве случаев отравления наркотиками диагностируются у наркопотребителей при воздействии психостимуляторов и нейродепрессантов,prin-

ципально отличающихся по механизму действия [7].

Сравнение гистоморфологических признаков при отравлении различными группами наркотических веществ продемонстрировало наличие достоверных и значимых отличий. У наркопотребителей нейродепрессантов чаще выявлялись серозный межлочный гепатит ( $\chi^2=7,614$ ;  $p<0,01$ ) и жировая дистрофия печени ( $\chi^2=6,738$ ;  $p<0,01$ ).

Среди патологических изменений внутренних органов у наркопотребителей психостимуляторов преобладали: липоматоз стромы миокарда ( $\chi^2=17,364$ ;  $p<0,01$ ), мелкоочаговый кардиосклероз ( $\chi^2=8,299$ ;  $p<0,01$ ), гипертрофия миокардиоцитов ( $\chi^2=4,853$ ;  $p<0,05$ ), дистрофия миокардиоцитов ( $\chi^2=16,293$ ;  $p<0,01$ ), нефросклероз ( $\chi^2=16,293$ ;  $p<0,01$ ), гипоплазия фолликулов селезенки ( $\chi^2=6,738$ ;  $p<0,01$ ), кровоизлияния в селезенке ( $\chi^2=17,364$ ;  $p<0,01$ ), иные кровоизлияния во внутренних органах ( $\chi^2=6,494$ ;  $p<0,01$ ), артерио/артериолосклероз внутренних органов ( $\chi^2=14,957$ ;  $p<0,01$ ).

По наличию печеночного фиброза ( $\chi^2=0,127$ ;  $p>0,05$ ), белковой дистрофии печени ( $\chi^2=0,732$ ;  $p>0,05$ ) и почек ( $\chi^2=0,716$ ;  $p>0,05$ ), интраальвеолярных кровоизлияний ( $\chi^2=2,393$ ;  $p>0,05$ ), гиперплазии фолликулов селезенки ( $\chi^2=0,029$ ;  $p>0,05$ ), дистрофии ганглиозных клеток головного мозга ( $\chi^2=0,15$ ;  $p>0,05$ ) не было выявлено достоверных и значимых отличий между группами.

Следовательно, определение специфичности гистоморфологических изменений внутренних органов при острых отравлениях наркотиками у наркопотребителей в целях проведения дифференциальной диагностики с внезапной сердечной смертью требует учитывать группу наркотических веществ, вызвавшей смертельное отравление.

Сравнение гистологических изменений при наступлении смерти от острого отравления психостимуляторами и внезапной сердечной смерти продемонстрировало достоверные значимые отличия. У наркопотребителей преобладали следующие патоморфологические изменения: жировая дистрофия печени ( $\chi^2=7,813$ ;  $p<0,01$ ), гиперплазия ( $\chi^2=7,803$ ;  $p<0,01$ ) и гипоплазия лимфоидных фолликулов селезенки ( $\chi^2=23,077$ ;  $p<0,01$ ).

Гипертрофия миокардиоцитов преимущественно отмечалась в случаях сердечной смерти ( $\chi^2=5,313$ ;  $p<0,05$ ).

По другим исследуемым признакам не было выявлено значимой достоверной разницы (табл. 1).

Таблица 1

### Оценка значимости и достоверности различий гистоморфологических признаков между исследуемыми случаями наступления смерти от острого отравления психостимуляторами и внезапной сердечной смерти

Исследуемый признак	Количество при остром отравлении психостимуляторами	Количество при внезапной сердечной смерти	$\chi^2$	$p$
Липоматоз стромы миокарда	39	12	2,075	0,15
Мелкоочаговый кардиосклероз	46	18	0,298	0,586
Дистрофия миокардиоцитов	67	30	1,325	0,25
Серозный межлочный гепатит	46	15	2,18	0,12
Печеночный фиброз	25	6	2,424	0,12
Белковая дистрофия печени	32	18	1,714	0,191
Нефросклероз	21	6	0,143	0,705
Белковая дистрофия почек	39	21	1,786	0,182
Интраальвеолярные кровоизлияния	56	21	1,186	0,277

Кровоизлияния в селезенке	39	15	0,276	0,6
Иные кровоизлияния	39	12	2,075	0,15
Дистрофия ганглиозных клеток	4	3	0,592	0,442
Артерио/артериолосклероз внутренних органов	28	18	3,382	0,066

Сравнение гистологических изменений при наступлении смерти от острого отравления нейродепрессантами и внезапной сердечной смерти продемонстрировало достоверные значимые отличия. У наркопотребителей преобладали следующие патоморфологические изменения: серозный межлочный гепатит ( $\chi^2=14,286$ ;  $p<0,01$ ), жировая дистрофия печени ( $\chi^2=22,542$ ;  $p<0,01$ ), гиперплазия ( $\chi^2=7,143$ ;  $p<0,01$ ) и гипоплазия лимфоидных фолликулов селезенки ( $\chi^2=10,714$ ;  $p<0,01$ ).

Гипертрофия ( $\chi^2=15,429$ ;  $p<0,01$ ) и дистрофия ( $\chi^2=11,392$ ;  $p<0,01$ ) кардиомиоцитов, белковая дистрофия печени ( $\chi^2=3,896$ ;  $p<0,05$ ), кровоизлияния в селезенке ( $\chi^2=8,163$ ;  $p<0,01$ ), артерио/артериолосклероз внутренних органов ( $\chi^2=25,75$ ;  $p<0,01$ ) преимущественно отмечались в случаях внезапной сердечной смерти.

По другим исследуемым признакам не было выявлено значимой достоверной разницы (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка значимости и достоверности различий гистоморфологических признаков между исследуемыми случаями наступления смерти от острого отравления нейродепрессантами и внезапной сердечной смерти**

Исследуемый признак	Количество при остром отравлении нейродепрессантами	Количество при внезапной сердечной смерти	$\chi^2$	p
Липоматоз стромы миокарда	15	12	3,675	0,056
Мелкоочаговый кардиосклероз	29	18	2,908	0,089
Печеночный фиброз	23	6	1,686	0,195
Нефросклероз	3	6	2,641	0,105
Белковая дистрофия почек	34	21	3,896	0,49
Интраальвеолярные кровоизлияния	48	21	0,2	0,888
Дистрофия ганглиозных клеток	3	3	1,216	0,271
Кровоизлияния во внутренние органы, за исключением селезенки	24	12	0,298	0,586

При сравнении гистоморфологических изменений внутренних органов в случаях острых смертельных отравлений наркотиками и внезапной сердечной смерти выявлены достоверные значимые отличия между ними. Для использования результатов исследования в целях дифференциальной диагностики предложена модель на основе оценки силы связи между наиболее характерными признаками и патологией сердца, которая привела к смерти.

Выявленные отличительные признаки разделены на три группы:

1) характерные преимущественно для случаев внезапной сердечной смерти;

2) характерные преимущественно для случаев острого отравления нейродепрессантами;

3) характерные преимущественно для случаев острого отравления наркотиками без уточнения механизма действия.

На основании оценки критериев силы связи выделены признаки со средней и относительно сильной связью между причинами смерти и гистопатологическими изменениями внутренних органов: гипертрофия миокардиоцитов, артерио/артериолосклероз внутренних органов, серозный межлочный гепатит, жировая дистрофия печени, гиперплазия и гипоплазия фолликулов селезенки (табл. 3).

Таблица 3

**Оценка силы связи между исследуемыми гистоморфологическими признаками и патологией, которая привела к смерти**

Цель	Оцениваемый признак	Критерий Крамера	Коэффициент сопряженности Пирсона	Нормированное значение Пирсона
Оценка связи признаков с наступлением внезапной сердечной смерти	Гипертрофия миокардиоцитов	0,256 (средняя)	0,248 (средняя)	0,351 (средняя)
	Дистрофия миокардиоцитов	0,188 (слабая)	0,184 (слабая)	0,261 (средняя)
	Белковая дистрофия печени	0,137 (слабая)	0,135 (слабая)	0,192 (слабая)
	Кровоизлияния в селезенке	0,089 (несуществен.)	0,088 (несуществен.)	0,125 (слабая)
	Артерио/артериолосклероз внутренних органов	0,281 (средняя)	0,270 (средняя)	0,382 (средняя)

Оценка связи признаков с острым отравлением нейродепрессантами	Серозный межлочечковый гепатит	0,216 (средняя)	0,212 (средняя)	0,299 (средняя)
Оценка связи признаков с острым отравлением наркотиками	Жировая дистрофия печени	0,311 (средняя)	0,297 (средняя)	0,420 (относительно сильная)
	Гиперплазия фолликулов селезенки	0,225 (средняя)	0,219 (средняя)	0,310 (средняя)
	Гипоплазия фолликулов селезенки	0,320 (средняя)	0,305 (средняя)	0,431 (относительно сильная)

Построение модели для дифференциальной диагностики острого отравления наркотиками и внезапной сердечной смерти выполнено на основе признаков, имеющих среднюю и относительно сильную связь с причиной смерти. Наличие жировой дистрофии печени и гипоплазии фолликулов селезенки был присвоен коэффициент 2, учитывая их силу связи.

Полученная расчетная модель представлена формулой 4:

$$K = (FL * 2 + HpL * 2 + HrL) - (A + C), \quad (4)$$

где К – разработанный расчетный коэффициент

FL – наличие/отсутствие жировой дистрофии

печени (от 0 до 1)

HpL – наличие/отсутствие гипоплазии фолликулов селезенки (от 0 до 1)

HrL – наличие/отсутствие гиперплазии фолликулов селезенки (от 0 до 1)

Н – наличие/отсутствие серозного межлочечкового гепатита, при условии наличия фиброза печени (от 0 до 1)

А – наличие/отсутствие артерио/артериолосклероза (от 0 до 1)

С – наличие/отсутствие гипертрофии кардиомиоцитов, при условии наличия их дистрофических изменений (от 0 до 1).

При использовании расчетной модели на исследуемых выборках получены значения К в диапазоне от (-2) до 7. Значения расчетного коэффициента больше 0 отмечались только в случаях наступления смерти от острого отравления наркотическими веществами, меньше 0 – только при внезапной сердечной смерти. К=0 в 29% случаев был зафиксирован при сердечной смерти, в 71% случаев – у наркопотребителей, скончавшихся от острых отравлений.

## Заключение

Гистоморфологические признаки при острых отравлениях психостимуляторами и нейродепрессантами у наркопотребителей значимо достоверно отличаются от изменений органов при внезапной сердечной смерти. При отравлениях у лиц, употребляющих наркотики, чаще диагностируется жировая дистрофия печени, гиперплазия или гипоплазия фолликулов селезенки, в то время как при острой кардиопатологии преобладают гипертрофия и дистрофия миокардиоцитов, белковая дистрофия печени, кровоизлияния в селезенку, артерио/артериолосклероз внутренних органов. Серозный межлочечковый гепатит – наиболее частый признак при отравлениях нейродепрессантами.

Оценка силы связи между причинами смерти и микроскопическими патоморфологическими из-

менениями внутренних органов позволила выделить наиболее специфичные гистологические критерии: гипертрофия кардиомиоцитов на фоне их дистрофических изменений – при внезапной сердечной смерти; межлочечковый серозный гепатит – при воздействии нейродепрессантов; общие признаки при острых отравлениях наркотиками – гиперплазия/гипоплазия фолликулов селезенки и жировая дистрофия печени.

На основании анализа силы связи построена расчетная модель, определяющая наиболее вероятную причину смерти у лиц молодого возраста на изучаемой выборке.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Клевно В.А., Кучук С.А., Лысенко О.В. Судебно-медицинский диагноз: руководство. М.: Ассоциация СМЭ, 2015. 315 с. [Klevno V.A., Kuchuk S.A., Lysenko O.V. Sudebno-meditsinskii diagnoz: Manual. Moscow: Association of Forensic Medical Examination. 2015. 315 p. (In Russ.)]
2. Шигеев С.В., Жук Ю.М. Алкоголь – фактор риска смертельного отравления опиатами // Психология. Эдукология. Медицина. 2005. № 19. С. 3. [Shigeev S.V., Zhuk Yu.M. Alcohol is a risk factor for fatal opiate poisoning. Psychology. Educology. Medicine. 2005; 19: 3. (In Russ.)]
3. Шигеев С.В. Предварительные данные в судебно-медицинской диагностике отравлений наркотическими веществами // Судебная экспертиза. 2007. № 1 (9). С. 80–87. [Shigeev S.V. Predvaritel'nye dannye v sudebno-meditsinskoi diagnostike otravlenii narkoticheskimi veshhestvami. Sudebnaya ekspertiza. 2007; 1 (9): 80–87. (In Russ.)]
4. Хромова А.М. Использование люминесцентного метода в судебно-гистологической практике для верификации причины внезапной сердечной смерти // Проблемы экспертизы в медицине 2001. № 1 (3). С. 36–37. [Khromova A.M. Ispol'zovanie lyuminescentnogo metoda v sudebno-gistologicheskoi praktike dlya verifikatsii prichiny vnezapnoi serdechnoi smerti. Problemy ekspertizy v meditsine. 2001; 1 (3): 36–37.]
5. Осьминкин В.А. Некоторые гистологические критерии поражения почек и печени при смерти от острого отравления этиловым алкоголем // Судебно-медицинская экспертиза. Москва, 2015; 1: 18–21. [Osminkin V.A. Some histological criteria for kidney and liver damage in death from acute poisoning with ethyl alcohol. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2015; 1: 18–21. (In Russ.)]

6. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. 2008. № 6. С. 58–68. [Grzhibovsky A.M. Analiz nominal'nykh dannyykh (nezavisimye nablyudeniya). *Ekologiya cheloveka*. 2008; 6: 58–68. (In Russ.)]

7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report: trends and developments, 2019. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2019. Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724\\_TDAT19001ENN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf)

УДК 616-085:616.31:616.12-005.4

DOI 10.24412/2220-2021-3-58-67

## **ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И СОЧЕТАННОЙ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ БОЛЬНЫХ ИБС**

*Гуляева С.Ф., Садыкова О.М., Магомедов М.А., Ивонина Т.А., Гуляев П.В.*

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: med@kirovgma.ru

Проведен сравнительный анализ влияния медикаментозной и комплексной немедикаментозной амбулаторной реабилитационной программы с использованием домашних физических тренировок, дозированной ходьбы, образовательной программы на динамику течения заболевания, показатели физической работоспособности, психологический статус, качество жизни и стоматологическое здоровье больных ИБС. Обследовано 150 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) через три и шесть месяцев реабилитации. Установлено, что данная программа реабилитации приводит к существенному улучшению течения ИБС, повышению толерантности к физической нагрузке, положительно влияет на личностный статус больных ИБС (уменьшают проявления психоэмоционального стресса, снижают уровень тревожности, депрессии). Данные изменения не наблюдаются у больных, получавших стандартную медикаментозную терапию без использования физических методов реабилитации. Выявлено, что стресс, гиподинамия, кортизол являются факторами риска поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР) при ИБС. Обнаружено, что систематические физические тренировки создают благоприятные условия для перекрестной адаптации к стрессорам разного характера, в том числе и стоматологическим, возникающим на фоне гиподинамии и продукции кортизола, основного фактора ишемического и стоматологического стресса, которые несут не только локальный, но и системный характер. Показано, что отсутствие сопряжения реакций стресса с двигательной активностью может являться ключевым фактором, лежащим в основе ухудшения течения ИБС и стоматологического здоровья. Взаимодействие и взаимозависимость соматической и стоматологической патологии при ИБС диктуют необходимость использования новых методов восстановления стоматологического здоровья больных ИБС, что было реализовано авторами в виде запатентованного метода лечения. Отмечено, что использование в комплексной стоматологической реабилитации минеральных вод способствует нормализации эпителиального пласта, сетчатого слоя дермы, коллагеновых структур, устраняет воспалительные изменения СОПР, способствует улучшению стоматологического компонента качества жизни. Использование Центра здоровья (ЦЗ) в соответствии с введением нового Порядка диспансеризации способствует повышению эффективности амбулаторных и домашних реабилитационных и образовательных программ больных ИБС и профилактической работы стоматологического кабинета ЦЗ. В связи с этим настоящие реалии здравоохранения диктуют необходимость развития междисциплинарного взаимодействия различных специалистов и служб первичного звена здравоохранения в условиях формирования новой модели медицинской организации (НММО), оказывающей первичную медико-санитарную помощь (ПМСП).

Ключевые слова: реабилитационные программы, ишемическая болезнь, психологический статус, физические тренировки, стресс, стоматологическое здоровье.

## **THE INFLUENCE OF DRUG AND COMBINED NON-DRUG OUTPATIENT REHABILITATION PROGRAMS ON THE INDICATORS OF PHYSICAL PERFORMANCE, PSYCHOLOGICAL STATUS, QUALITY OF LIFE AND DENTAL HEALTH OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

*Gulyaeva S.F., Sadykova O.M., Magomedov M.A., Ivonina T.A., Gulyaev P.V.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: med@kirovgma.ru

This study relates to the comparative analysis of medicated rehabilitation program and integrated non-medicated outpatient program, the latter program including exercising at home, walking at moderate intensity, and patient education, and their effect on the condition progression, physical fitness parameters, mental state, quality of life, and dental health of patients with CHD. The study comprised 150 patients with coronary heart disease

(CHD) after three and six months of rehabilitation. It was established that the non-medicated rehabilitation program has a pronounced beneficial effect on CHD progression, increases the patients' tolerance to physical exercise, improves their mental state (mildens the effects of psychoemotional stress, reduces anxiety and depression). These changes were not observed in patients who receive standard medicated treatment without exercise-based rehabilitation program. Stress, physical inactivity, and cortisol were found to be risk factors for oral mucosa lesions in patients with CHD. It was discovered that regular exercise facilitated cross-adaptation to diverse stressors (including dental stressors) associated with physical inactivity and cortisol production, considering that cortisol is the primary factor behind both local and systemic ischemic and dental stresses. It was demonstrated that non-correlation of stress responses to movement could be a key factor leading to the worsening of CHD and dental health. The fact that somatic and dental pathologies in patients with CHD interact and are co-dependent necessitates implementation of new methods for dental recovery in patients with CHD. The use of these methods resulted in the treatment regimen patented by the authors. It should be noted that mineral water as part of integrated dental recovery program helps normalize the epithelium, reticular dermis, and collagen structures; relieves inflammatory lesions of the oral mucosa; and generally improves dental well-being as part of the general quality of life. Health Center (HC) initiated in accordance with the new Checkup Procedure serves to make more effective inpatient and outpatient rehabilitation and education programs for CHD patients and general preventive dental care. In the light of the above and the current state of public health, it is vital that primary care specialists and services interact more effectively on an interdisciplinary level to help form a new model healthcare institution (NMHI) in charge of primary medical and sanitary care (PMSC).

Keywords: rehabilitation programs, ischemic disease, psychological status, physical training, stress, dental health.

Актуальность. Научное обоснование вклада медикаментозных и немедикаментозных реабилитационных программ в эффективность реабилитации больных ИБС тесно связано с результатами российского многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования «Физические тренировки на постстационарном этапе реабилитации после острых коронарных инцидентов» (РИФТ ПРОКИ) [1–5]. Данное исследование было успешно проведено в 20 медицинских учреждениях страны, в том числе с 2003 года успешно реализуется в медицинских учреждениях Кировского региона [6–8]. Установлено, что использование физических методов в программах комплексной реабилитации уменьшает число конечных точек (кардиальная смерть, острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт, тромбоэмболия) [1, 2, 5, 6, 9]. Было показано, что на амбулаторном этапе реабилитации целесообразно использовать следующие программы немедикаментозной реабилитации на фоне комплексной медикаментозной терапии: 1. Программа физических тренировок; 2. Образовательная программа «Школа для больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) /ОИМ и их родственников»; 3. Программы модификации факторов риска [1, 10–12]. Уникальным продолжением данного направления работы является развитие так называемой кардиосоматической реабилитации [1, 13, 14]. Суть ее заключается в том, что при наличии у кардиальных больных сопутствующих заболеваний реабилитационные мероприятия направлены и на них.

Среди коморбидных взаимодействий недостаточно изучены и требуют детального уточнения вопросы взаимосвязи соматической и стоматологической патологии [15–17]. По данным литературы отмечено влияние воспалительных изменений СОПР на конечные исходы сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС [6, 16]. Особую актуальность это представляет в связи с тем, что данные литературы рассматривают дополнительные механизмы развития атеросклероза, основной причины ИБС, среди каковых все чаще обсуждается понятие об атеросклерогенезе как патологическом процессе с явными признаками персистирующего воспаления в интима артерий со специфическими

иммунными реакциями [10, 16, 18, 19]. Рассматривая эффект использования в комплексной программе реабилитации физических методов, необходимо обратиться к новому пониманию функции мышц как эндокринного органа [6, 9, 10]. При этом особое значение в развитии сочетанной патологии имеет патогенная микробиота ротовой полости, которая путем бактериемии и токсемии и развития воспалительных изменений не только локального, но и системного характера влияет на развитие эндотелиальной дисфункции, являющейся общим механизмом формирования патологических изменений в пародонте и коронарном сосудистом русле [6, 16].

Сравнительный анализ влияния медикаментозной и комплексной реабилитационной программ с включением не только лекарственных средств, но и немедикаментозных методов: домашних физических тренировок (ФТ), дозированной ходьбы (ДХ), образовательной программы и их влияние на течение ИБС, показатели физической работоспособности, психологический статус, качество жизни и стоматологическое здоровье больных ИБС – трактуется неоднозначно и требует дальнейшего изучения [4, 14, 16]. Организационные аспекты ведения пациентов в условиях кардиосоматической патологии требуют дальнейшей разработки в условиях формирования новой модели медицинской организации (НММО), оказывающей первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) [11, 21, 22].

Цель. Изучить влияние медикаментозной и сочетанной немедикаментозной реабилитационной программ с использованием домашних ФТ, ДХ, образовательной программы на течение ИБС, показатели физической работоспособности, психологический статус, качество жизни и стоматологическое здоровье больных ИБС.

#### Материал и методы

В исследование включено 150 больных ИБС через три и шесть месяцев реабилитации, которые находились под наблюдением на базе городских поликлиник и Центра здоровья КОГБУЗ «ККДЦ г. Кирова». Среди обследованных доля мужчин составила  $83,1 \pm 1,3\%$ , средний возраст –  $61,6 \pm 0,9$  года, из них больных, перенесших инфаркт миокарда, –  $87,4 \pm 2,7\%$ , нестабильную стенокардию –  $2,9 \pm 0,7\%$ , пациентов после аортокоронарного шунтирования –  $9,7 \pm 1,2\%$ .

Стабильная стенокардия наблюдалась у 61,2±4,2% больных, сердечная недостаточность у 46,87±3,1%. В качестве контроля исследовано 30 практически здоровых лиц, аналогичного пола и возраста. Критерием включения в основную группу было согласие больного на участие в программе физических тренировок и вторичной профилактики обострений ИБС. Критерием включения в группу сравнения был отказ пациента от занятий. Оценка клинических показателей включала стандартный опрос со сбором жалоб, интерпретацию анамнестических сведений и физикальное обследование по общепринятой схеме. При оценке тяжести стенокардии использовалась классификация Канадской ассоциации кардиологов, на основании которой устанавливались функциональные классы стенокардии напряжения. Медикаментозное лечение ИБС в обеих группах проводилось согласно международным и национальным клиническим рекомендациям в виде непрерывного, продолжительного приема современной «четверки» (статины, аспирин, бета-адреноблокатор, ингибитор АПФ/БРА).

Были сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу: группа наблюдения – 75 человек, которые проходили комплексную медикаментозную и немедикаментозную реабилитацию. Группа сравнения включала 75 человек, которая проходила только медикаментозную реабилитацию. Группы сопоставимы по возрасту полу, формам ИБС, степени сердечной недостаточности, сопутствующим заболеваниям.

Методология построения программы физической реабилитации в амбулаторных и домашних условиях предусматривала постепенное, постоянно возрастающее повышение объема физических тренировок. В качестве самостоятельных форм использовали утреннюю гимнастику и ДХ по ровной местности в собственном оптимальном режиме, с учетом функционального класса стенокардии напряжения и функционального класса сердечной недостаточности, обеспечивая их безопасность [1, 2, 14].

Тренировочный процесс был разделен на 3 периода, продолжительность каждого из которых определялась количеством тренировочных занятий. Первый вводно-адаптационный, или подготовительный (до 28 занятий), проводился в щадящем режиме, основной период (до 40 занятий) – в щадяще-тренирующем и поддерживающий период – в тренирующем режиме. Комплекс стоматологической реабилитации больных ИБС включал стандартный стоматологический осмотр с определением гигиенических индексов: индекса ИГР-У [Green J.C., Vermillion J.R., 1964], пародонтального индекса – PI [Russell A., 1956], индекса кровоточивости десен [Muhlemann H.P., 1971]. После осмотра и санирования органов ротовой полости давали рекомендации по необходимому лечению и гигиеническому уходу за полостью рта, в том числе и в соответствии с запатентованным способом (Садыкова О.М., Гуляева С.Ф., Никольский В.Ю. «Способ лечения травматических повреждений слизистой оболочки полости рта», № 2674671, опубл. 12.12.2018, бюл. № 35).

Все пациенты прошли образовательную программу в «Школе для больных, перенесших ОКС/ОИМ и их родственников» в соответствии с клиническими российскими рекомендациями [1, 6, 21]. В нашей практике в качестве формирования мотивационной установки пациента на формирование ЗОЖ использовались данные динамического обследова-

ния пациента в Центре здоровья по индивидуальной программе, включающей оценку и коррекцию соматического и стоматологического здоровья. Использовалось дистанционное консультирование пациентов и их родственников с использованием информационных технологий через SMS-напоминание, SMS-информирование. Кроме того, использовались воскресные прогулки с врачом на стадионе «Прогресс», где сотрудниками кафедры Семейной медицины и поликлинической терапии Кировского ГМУ апробированы различные методики оздоровления и реабилитации в системе проектов: «Вятское долголетие», «Кардиосоматическая реабилитация».

Методы исследования. Изучение психофизиологического статуса больных ИБС включало оценку уровня нейротизма – опросник Айзенка; для выявления тревожности – тест М. Люшера; для измерения уровня психоэмоционального стресса – шкала психоэмоционального стресса [23]. Оценка результатов проводилась путем изучения признаков по вопросу, и для количественной оценки имеющихся признаков путем баллирования оценивалась общая сумма баллов. Определение концентрации кортизола в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Кортизол-ИФА-БЕСТ (Россия). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак утром с 8.00 до 9.00. Оценка толерантности к физической нагрузке проводилась по результатам велоэргометрии и теста шестиминутной ходьбы [1, 2]. Для количественной оценки степени воспалительных изменений слизистой ротовой полости использовали критерии пробы Шиллера – Писарева [8, 15]. При интерпретации результатов выделялись три степени воспаления, выраженные в баллах. Слабое воспаление – 1 балл. Умеренное воспаление – 2 балла. Сильное воспаление – 3 балла. Нет воспаления – 0 баллов. Диагностика морфометрических изменений слизистой ротовой полости основывалась на данных оценки результатов группировки морфометрических показателей, отражающих состояние ее эпителиального пласта и собственной пластинки (Гуляев П.В., Лаборатория патоморфологии КДЦ № 5 СВАО г. Москва. Дьяконов Д.А. и ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»).

Для оценки качества жизни (КЖ) использовали опросник MOS SF-36 Health Status Survey [23, 24]. Для оценки качества жизни, с учетом стоматологического компонента, использовали опросник и визуально-аналоговую шкалу опросника EuroQoL-5D (ВАШ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ Excel for Windows и STATISTICA 6.0. Для клинических характеристик определялись относительные показатели и средние величины (средняя арифметическая), среднеквадратичные отклонения, ошибка. Для определения достоверности количественных признаков различий использовался критерий Стьюдента, для долей – критерий z с поправкой Йейтса.

## Результаты исследования

Исходно группы наблюдения и сравнения были сопоставимы по клинической картине выраженности коронарной недостаточности. В процессе реабилитации было выявлено улучшение течения ИБС по функциональным классам стенокардии напряжения в группе наблюдения, так, увеличилось число больных без стенокардии и с I функциональным классом (ФК),

уменьшилось число пациентов со II и III ФК. В группе сравнения, напротив, снизилось число пациентов без стенокардии и низкими функциональными классами и появились пациенты с III ФК. Отмечена положительная динамика по частоте приступов стенокардии в группе наблюдения, так, она снизилась с  $3,98 \pm 1,88$  до  $2,86 \pm 1,72$  через 3 мес. и до  $2,3 \pm 1,67$  приступов в

неделю через 6 мес., в связи с этим снизилась частота потребляемых короткодействующих нитратов с  $16,05 \pm 3,76$  до  $11,57 \pm 3,42$  через 3 мес. и до  $9,47 \pm 3,35$  таблеток в месяц через 6 мес. исследования ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная характеристика физической работоспособности у больных ИБС представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Сравнительный анализ состояния физической работоспособности, оцениваемого по результатам велоэргометрической пробы и теста шестиминутной ходьбы**

Клинический признак	Группа наблюдения			Группа сравнения		
	1	2	3	1	2	3
Мощность нагрузки, Вт	82,8±19,9	129,8±21,6*^	145,5±25,0*^	89,8±17,9	103,4±17,2*	103,6±21,7*
ЧСС макс., уд/мин.	122,9±18,9	134,5±16,2	138,7±13,9*^	124,7±16,1	127,6±13,0	128,6±11,9
АД ср. макс., мм рт. ст.	139,3±9,9	147,9±8,2	150,8±7,2	141,3±9,3	145,8±7,3	146,7±7,9
ДП макс.	174,3±37,6	197,6±41,9*^	200,5±55,2*^	170,8±45,2	173,1±53,5	166,7±66,9
ТШХ, м	381,1±26,3	489,3±31,8*^	512,4±23,6*^	392,6±22,5	415,7±28,2	410,4±26,5

Примечание: ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; макс. ЧСС – число сердечных сокращений (уд./мин.) на высоте нагрузки, макс. САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст) на высоте нагрузки, макс. ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.) на высоте нагрузки. Примечание. Значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей: \* – с исходным уровнем; ^ – группы наблюдения и сравнения. 1 – исходное состояние. 2 – через три месяца. 3 – 6 месяцев

Как видно из представленных данных, результаты пробы с дозированной физической нагрузкой выявили существенные различия показателей в группе наблюдения и сравнения. В группе сравнения, где отмечались проявления гиподинамии, мощность нагрузки, показатели гемодинамики и двойного произведения были меньше по сравнению с группой наблюдения через три и шесть месяцев. В то же время в группе наблюдения, занимающейся физическими тренировками, показатели мощности выполненной нагрузки, показатели гемодинамики и двойного произведения носили в динамике более благоприятный

характер. Расчет этих показателей, особенно ДП, свидетельствует об улучшении миокардиального потребления кислорода [10, 25, 26]. При детренированности, что отмечалось в группе сравнения, показатели двойного произведения имели тенденцию к уменьшению. Полученные данные имеют однозначную тенденцию с позитивной динамикой течения ИБС в группе лиц, занимающихся физическими тренировками. Однонаправленная позитивная динамика отмечена в группе наблюдения по увеличению проходимой дистанции по тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ). Данные представлены на рисунке 1.

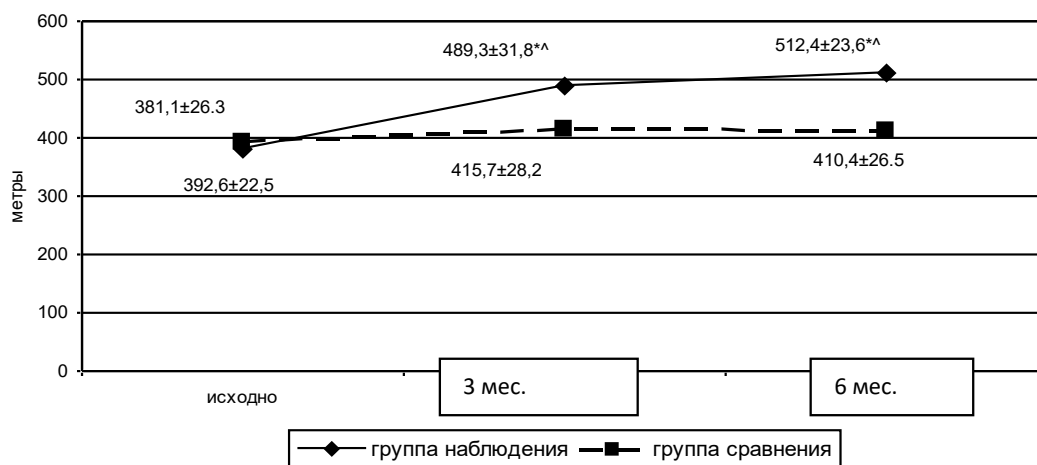


Рис. 1. Сравнительная динамика теста шестиминутной ходьбы в группах наблюдения и сравнения

Как видно из представленных данных, при межгрупповом сравнении ТШХ показал достоверно лучший результат в группе наблюдения. При этом в группе с гиподинамией отмечалась тенденция к снижению показателей ТШХ. Это сопровождалось ухудшением клинического течения ИБС, которое харак-

теризовалось тем, что в группе лиц с гиподинамией увеличилось как частота приступов стенокардии с  $3,55 \pm 1,87$  до  $6,14 \pm 1,93$  в неделю, так и потребность в нитропрепаратах с  $14,18 \pm 3,72$  до  $24,86 \pm 3,92$  таблеток в месяц (рис. 1). В группе лиц с гиподинамией в 41% случаев отмечалось снижение приверженности

к соблюдению рекомендаций врача, что сопровождается тенденцией к самостоятельной отмене лекарств, снижению дозы лекарств. Полученные данные свидетельствуют о том, что физические тренировки можно рассматривать как одну из форм поведенче-

ской психотерапии, что подтверждается данными сравнительной характеристики психофизиологических показателей в процессе реабилитации больных ИБС. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Сравнительная характеристика психофизиологических показателей в процессе реабилитации больных ИБС**

Показатель	Группа наблюдения			Группа сравнения		
	исходно	3 мес.	6 мес.	Исходно	3 мес.	6 мес.
Уровень психоэмоционального стресса, балл.	1,35±0,06	2,75±0,03	2,93±0,04*^	2,75±0,03	2,8±0,03	2,6±0,7
Уровень нейротизма, балл	16,3±0,01	14,9±0,02*^	13,5±0,01*^	15,95±0,01	15,7±0,02	15,59±0,02
Уровень тревожности, балл	5,2±0,1	4,97±0,1	3,1±0,03*^	5,1±0,2	5,6±0,09	5,9±0,1
Уровень депрессии, балл	25,3±0,04	18,5±0,03	16,5±0,02*^	24±0,05	22,4±0,05	23±0,03

Примечание: \* – различия по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ); ^ – различия между группами ( $p < 0,05$ ).

При оценке результатов опросников было выявлено, что психофизиологический статус у больных ИБС в исходном состоянии был изменен в обеих группах. Динамический контроль психологического статуса пациентов через 3 и 6 месяцев показал, что в группе лиц с гиподинамией наблюдались более высокие показатели психоэмоционального напряжения по сравнению с группой наблюдения, занимающейся физическими тренировками. Установлены значимые различия по уровню психоэмоционального стресса, уровню нейротизма, тревожности и депрессии. В группе сравнения, не занимающейся физическими тренировками, в динамике отмечалось прогрессирование уровня депрессии и тревоги, что в конечном итоге влекло за собой склонность к сверхсильному восприятию психоэмоциональных раздражителей и формированию стрессовой реакции адаптации. Полученные данные имеют однонаправленную тенденцию с уровнем кортизола – основного гормона стресса. В группе сравнения с детренированностью, наблюдалось значимое увеличение сывороточного значения кортизола по сравнению с пациентами, занимающимися физическими тренировками. Среди

пациентов группы наблюдения через три месяца тренировок этот показатель составил  $640,26 \pm 0,21$  нмоль/л, а в группе сравнения –  $885,32 \pm 0,35$  нмоль/л и был выше по сравнению с группой контроля –  $440,31 \pm 0,51$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) в обоих случаях.

Изучение стоматологического здоровья больных ИБС, проведенное в начале исследования, по результатам индексной оценки был низким и показал следующие данные: среднее значение ИГР-У  $3,4 \pm 0,5$ ; PI –  $4,3 \pm 0,4$ , индекса кровоточивости десен  $65 \pm 3,1$ . Из 105 пациентов только у 7 (6,41%) полость рта была санирована. При осмотре пациентов патология пародонта обнаружена у 100 (90,1%) человек, причем хронический генерализованный пародонтит средней степени выявлен у 34 (30,3%), хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени – у 65 (62%) пациентов. Практически у всех пациентов были выявлены первая и вторая степень кровоточивости десен. Характеристика воспалительных изменений СОПР у пациентов в группе наблюдения и сравнения в исходном состоянии и в процессе реабилитации представлена на рисунке № 2.

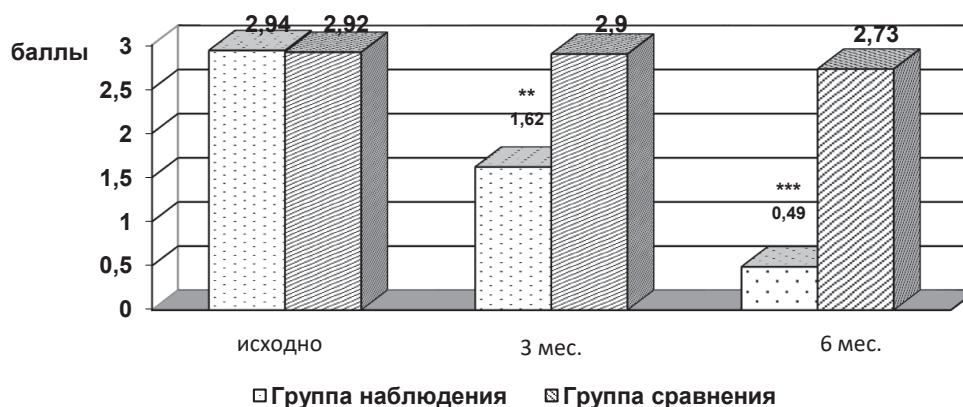


Рис. 2. Динамика воспалительных изменений слизистой полости рта в исходном состоянии и в процессе реабилитации в группах наблюдения и сравнения. Активность патологического процесса

Как видно из представленных данных в исходном состоянии, воспалительные изменения слизистой ротовой полости отмечались в обеих группах. Клинически это проявлялось жалобами на воспаление десен: покраснение, кровоточивость, неприятный запах изо рта. У части пациентов (43%) наблюдалась рецессия десны с обнажением пришееч-

ной части, сопровождающаяся гиперестезией. В стоматологической практике используют очень большое количество противовоспалительных, противогрибковых антимикробных препаратов, применяемых при лечении заболеваний СОПР [18]. Если принять во внимание возможность возникновения побочных реакций на некоторые лекарственные составляющие и



наличие к ним противопоказаний, популярным становится изучение эффективности применения немедикаментозных средств и методов [19]. С данной точки зрения оправданно изучение эффективности местного применения минеральных вод (МВ) в качестве метода профилактики и лечения стоматологических заболеваний [27]. На территории Кировской области имеются 80 источников МВ, различных по составу и, вероятно, их действию на организм [28]. Наибольшая часть источников находится в Нижнеивкинской курортной зоне (п. Нижнеивкино, Куменский р-н), где используются эффективно МВ в лечении и реабилитации соматических и стоматологических заболеваний, в том числе орошение СОПР минеральными водами. Однако многое в понимании механизмов влияния МВ на СОПР остается неясным и спорным, а ее применение в стоматологической практике носило эмпирический характер, что и явилось основанием для разработки авторской методики «Способ лечения травматических повреждений слизистой оболочки полости рта», № 2674671, опубл. 12.12.2018, бюл. № 35).

Через 3 месяца после проведенного лечения с использованием авторской методики в группе наблюдения отмечена положительная динамика со стороны воспалительного процесса СОПР, что составило в исходном состоянии  $2,94 \pm 0,07$  балла, через три месяца –  $1,62 \pm 0,09$   $p < 0,01$ . Через шесть месяцев выраженность воспалительного процесса слизистой в группе наблюдения имела позитивную динамику и характеризовалась уменьшением активности воспалительного процесса, что составило  $0,49 \pm 0,08$  балла  $p < 0,01$ . В группе сравнения, то есть на фоне продолжающейся гиподинамии и отсутствии лечения минеральными водами, сохранились воспалительные изменения слизистой. Следующим этапом исследования явилось изучение стоматологического статуса больных ИБС с «протезическими стоматитами» (ПС). Это пациенты с протезированием съемными конструкциями. Взаимодействие тканей протезного ложа с базисом съемного протеза является серьезным негативным моментом, возникающим при эксплуатации съемных протезов [29, 30]. Рас-

полагаясь непосредственно на мягких тканях, покрывающих беззубый альвеолярный отросток и частично твердое небо, базис съемного протеза (СП) оказывает прямое механическое воздействие на слизистую оболочку (СО), вызывая патологические изменения от эксудации до возникновения хронических воспалительных заболеваний [31]. В исследовании приняли участие 40 пациентов (средний возраст 60 лет), пользующиеся съемными протезами не более 4 лет. Были выделены две группы (по 20 обследуемых), в одной из которых (группа наблюдения) в качестве дополнительного средства ежедневной гигиены для полоскания полости рта использовали минеральную воду в соответствии с разработанной методикой лечения. Отмечено, что проявления воспалительного процесса было купировано у 87% пациентов в группе наблюдения.

В ходе работы были подвержены гистологическому анализу биоптаты участков СО десен беззубых альвеолярных отростков, иссекаемые при удалении зубов или коррекции альвеолярного отростка по строгим медицинским показаниям. Отмечено, что изменения СОПР наблюдались по адаптационно-компенсаторному типу у 78% пациентов группы наблюдения, которые характеризовались нормализацией эпителиального пласта, сетчатого слоя дермы, коллагеновых структур, уменьшением воспалительных изменений слизистой.

В качестве иллюстрации приводим результаты морфофункционального анализа состояния СОПР больного М., 61 год. Особенность клинического течения заболевания заключалась в том, что пациент страдал коморбидной патологией, протекающей на фоне ишемического стресса, связанного с ИБС и метаболическими нарушениями, на фоне сахарного диабета II типа. Соматический статус ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса. Сердечная недостаточность 2 А степени. Сахарный диабет II типа. Субкомпенсированное течение. Стоматологический статус: частичное отсутствие зубов (К 08.1), стоматит и родственные поражения (К12). Протезирование 3 года назад. Данные представлены на рисунке 3.

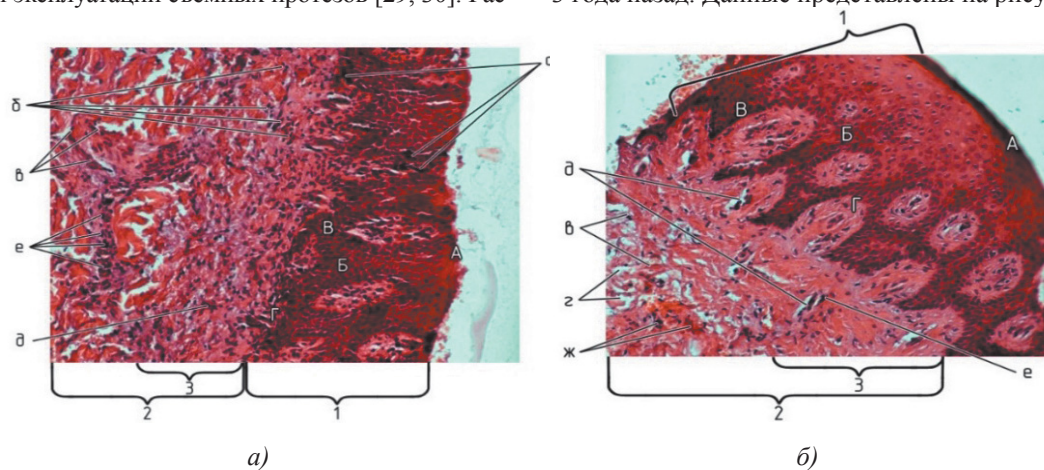


Рис. 3. Морфологическое строение ткани протезного ложа: а) до лечения; б) после лечения (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ ).

Как видно на рисунке 3а, со стороны СОПР отмечается неравномерно выраженная пролиферация клеток базального и шиповатого слоев (Б, В), при этом клетки располагаются хаотично, отмечается деструкция части клеток базального слоя. В отдельных полях зрения в эпителии встречаются мелкие

дефекты, заполненные эритроцитами (а). В субэпителиальной соединительнотканной основе (2) слабо/умеренно выраженная хроническая воспалительная клеточная инфильтрация (б) из гистиоцитов, лимфоцитов, плазмоцитов, эпителиоидных и фибробластоподобных клеток, сосуды спавшиеся (д). Очаговые

кровоизлияния (е) из хорошо окрашенных эритроцитов с единичными лейкоцитами в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе (2, 3).

После проведенных реабилитационных мероприятий (рисунок 3б) у пациента отмечена положительная динамика со стороны СОПР, которая характеризовалась активным обновлением клеток и изменением толщины ороговевшего слоя и восстановлением эпителия (1) за счет пролиферации клеток шиповидного слоя (Б), уменьшилась гиперплазия сосочков и увеличилась площадь соединительнотканых сосочков, что обеспечивает хорошее сцепление дермы с базальным слоем эпидермиса. (Г). В подслизистом слое основа (2) стала в большинстве образована коллагеновыми волокнами (в), сосудами (д), коллагеновые волокна слабо гомогенизированы, пространства между волокнами (г) умень-

шились (д). Очаговые кровоизлияния стали носить единичный характер, (е) инфильтрация лимфоцитами (ж) в собственной пластинке (3) слизистой оболочки и в подслизистой основе нормализовалась. (2).

Полученная картина свидетельствует о процессах восстановления слизистой пролиферации и регенерации, с заполнением дефектов, образовавшихся вследствие воспаления и повреждений СОПР. Данная позитивная динамика сопровождалась улучшением клинического течения заболевания и качества жизни пациента, связанного с отсутствием стоматологических проблем. Улучшение стоматологического компонента качества жизни отмечена у большинства пациентов группы наблюдения после проведения комплексной реабилитационной программы. Данные представлены на рисунке 4.

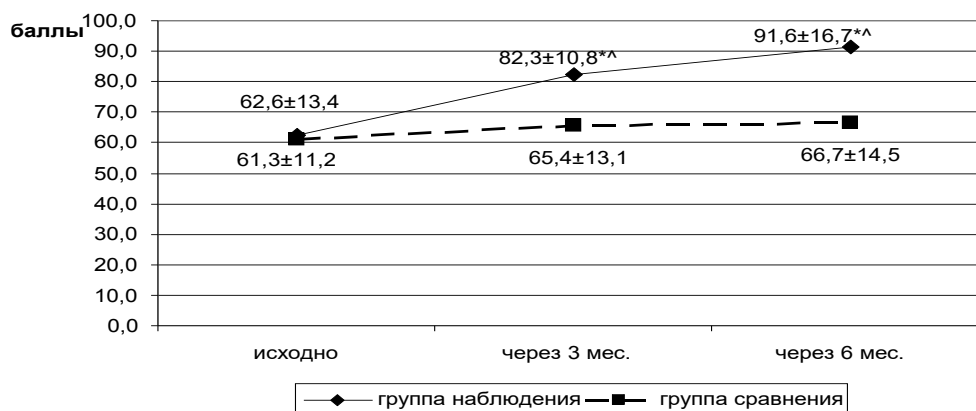


Рис. 4. Динамика стоматологического компонента качества жизни больных ИБС в процессе реабилитации в группах наблюдения и сравнения

Примечание: значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей: \* – с исходным уровнем; ^ – группы наблюдения и сравнения.

Как видно из представленного рисунка, стоматологический компонент качества жизни больных ИБС характеризовался существенным различием показателей в группе наблюдения и сравнения. В группе наблюдения они имели позитивную динамику на протяжении всего периода наблюдения. В частности, 95 процентов опрошенных больных ИБС неотрывно

связывают фактор отсутствия стоматологических проблем с качеством жизни. С целью комплексной кардиосоматической оценки эффективности влияния комплексной реабилитационной программы на качество жизни больных ИБС проведена оценка КЖ через 6 месяцев в группе наблюдения и сравнения по опроснику SF-36. Данные представлены на рисунке 5.

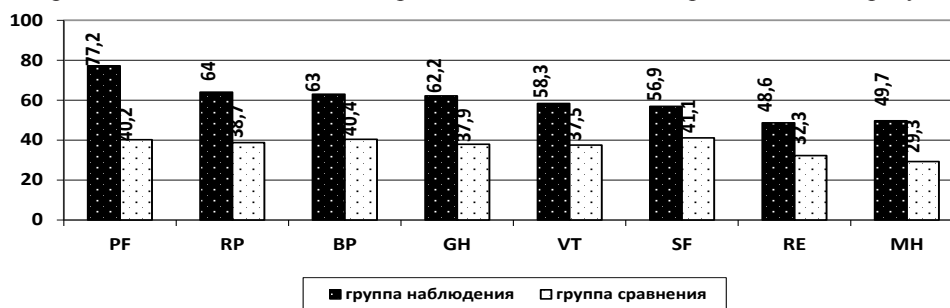


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей качества жизни больных ИБС группы наблюдения и сравнения через 6 месяцев наблюдения.

Примечание: PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – боль; GH – общее здоровье; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психическое функционирование

Результаты анализа показателей качества жизни в группе наблюдения и сравнения показали, что они

находятся в прямой зависимости от избранной методики ведения больного в амбулаторно-поликлиничес-

ких условиях. Так, клинически значимые различия (более 20 баллов) между группами наблюдения и сравнения были отмечены по шкалам: физического и ролевого функционирования, общего здоровья, боли и психического функционирования, что оказывало положительное воздействие на социальную активность пациента.

### Обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что они находятся в прямой зависимости от избранной методики ведения больного в амбулаторно-поликлинических и домашних условиях. В группе наблюдения, где были использованы не только медикаментозные, но и немедикаментозные методы реабилитации и вторичной профилактики, отмечено улучшение клинического течения ИБС, психологического статуса пациентов, повышение уровня физической работоспособности и восстановление стоматологического здоровья пациентов. При анализе качества жизни клинически значимые различия (более 20 баллов) между группами наблюдения и сравнения были отмечены по шкалам: физического и ролевого функционирования, общего здоровья, боли и психического функционирования, что оказывало положительное воздействие на социальную активность пациента и стоматологический компонент КЖ. В чем причина недостаточной эффективности так называемой одной медикаментозной терапии в группе сравнения, хотя, как показали результаты исследования, использовались новейшие и эффективные группы лекарств? Многочисленные исследования эпидемиологического характера в крупных когортах пациентов при изучении этой проблемы показали, что одна из причин такого явления – в том, что на поликлиническом уровне под лечением ИБС часто понимают только медикаментозное лечение [1, 14, 22, 33]. Тратятся огромные бюджетные средства на лечение (т.е. только на лекарственные средства), а не на весь спектр процедур, необходимых для полноценной вторичной профилактики [1, 2]. Приведенные данные находятся в соответствии с проведенными нами ранее исследованиями в рамках многоцентрового исследования, которые свидетельствовали о том, что наибольшая рациональность лекарственной терапии отмечалась в группе с использованием комплексных подходов, включающих не только лекарственную терапию, но и немедикаментозные методы: физические тренировки, дозированную ходьбу, образовательные занятия по методике реабилитации и вторичной профилактики [10, 22, 33]. По данным литературы, соблюдение пациентами физически активного образа жизни сопровождается улучшением качества жизни при меньших финансовых затратах, предупреждает прогрессирование заболевания [3, 22]. Разработанная в последние годы концепция кардиосоматической реабилитации пациентов ИБС обоснованно ставит вопрос о необходимости изучения реабилитационных механизмов при коморбидной патологии, и в частности оценки стоматологического здоровья у больных ИБС.

Ганс Селье, являющийся основоположником учения о стрессе, впервые применил теорию о влиянии стресса и кортизола на взаимосвязь состояния десен и ишемии миокарда [6]. Исследования, проведенные нами, показали, что уровень кортизола у больных ИБС был повышен. Клинически повышение

кортизола проявлялось обострением ИБС, аритмиями, и в том числе снижением стоматологического компонента качества жизни. По данным литературы, имеется прямая связь между развитием болезней пародонта и кортизолом, основным гормоном стресса, который способен оказывать повреждающее действие на десны и СОПР, вызывая пародонтит [16]. Полученные данные явились основанием для изучения возможностей использования с целью коррекции состояния СОПР минеральных вод. Патент «Способ лечения слизистой оболочки полости рта» (патент на изобретение РФ № 2674671 от 12.12.2018). При этом отмечено, что стоматологическое здоровье находится в соответствии с особенностями образа жизни пациента и метаболическим состоянием СОПР, что необходимо учитывать при формировании реабилитационных программ для пациентов с кардиосоматической патологией в условиях первичного звена здравоохранения. Введение нового Порядка диспансеризации способствует повышению эффективности работы всех служб первичного звена здравоохранения, и в частности Центра здоровья, так как настоящие реалии здравоохранения позволяют обосновать положение о том, что понимание болезни как противоположности здоровья бесперспективно и подходы к работе ЦЗ должны, предусматривать не только «здоровье здоровых», но и иметь более широкий смысл и обеспечивать рациональный образ жизни для лиц, находящихся в стадии компенсации [6, 21]. В связи с этим важной задачей становится развитие междисциплинарного взаимодействия различных специалистов и служб первичного звена здравоохранения в условиях формирования НММО, оказывающей ПМСП.

### Выводы

1. Использование медикаментозных и немедикаментозных методов амбулаторной реабилитации с использованием программы домашних физических тренировок, дозированной ходьбы и обучение в «Школе реабилитации и вторичной профилактики» в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную медикаментозную терапию, приводит к существенному улучшению течения ИБС, повышению толерантности к физической нагрузке, положительно влияет на психофизиологический статус больных ИБС (уменьшает проявления психоэмоционального стресса, снижает уровень нейротизма, тревожности, депрессии), способствует нормализации кортизола, основного гормона стресса. Данные изменения не наблюдаются у больных, получавших стандартную медикаментозную терапию без включения немедикаментозных подходов в программу реабилитации и вторичной профилактики.

2. Систематические физические тренировки создают благоприятные условия для перекрестной адаптации к стрессорам разного характера, в том числе и стоматологическим, которые носят не только локальный, но и системный характер, а отсутствие сопряжения реакций стресса с двигательной активностью может являться ключевым фактором, лежащим в основе ухудшения течения ИБС и стоматологического здоровья, что в конечном итоге снижало качество жизни больных ИБС в группе сравнения. Включение минеральных вод в комплексную программу стоматологической реабилитации способствовало снижению воспалительного процесса со стороны СОПР, и

95 процентов опрошенных пациентов связывали неотрывно фактор отсутствия стоматологических проблем с качеством жизни.

3. Взаимодействие и взаимозависимость соматической и стоматологической патологий требует развития междисциплинарного взаимодействия врачей-стоматологов, врачей-интернистов и службы ЦЗ, направленного на выработку единых подходов к ведению пациентов с кардиосоматической патологией в условиях первичного звена здравоохранения и формирования НММО, оказывающей ПМСП.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Иоселиани Д.Г., Красницкий В.Б., Новикова Н.К. Клиническая эффективность комплексной программы реабилитации после коронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения – III этапа реабилитации // Кардиосоматика. 2015. № 3. С. 6–15. [Aronov D.M., Bubnova M.G., Ioseliani D.G., Krasnitsky V.B., Novikova N.K. Clinical effectiveness of a comprehensive rehabilitation program after coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease in the conditions of the polyclinic cardiorehabilitation department – the III stage of rehabilitation. *Kardiosomatika*. 2015; 3: 6–15. (In Russ.)]

2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. и др. Клинические эффекты годичной программы физических тренировок у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (Российское рандомизированное контролируемое клиническое исследование) // Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 61–69. [Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitsky V.B., et al. Clinical effects of a one-year physical training program in patients with arterial hypertension of working age who have suffered an acute myocardial infarction (Russian randomized controlled clinical trial). *Sistemny'e gipertenzii*. 2015; 12 (4): 61–69. (In Russ.)]

3. De Busk R.F., Houston Miller N., Superco H.R. et al. A case management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 721–729.

4. Martin B.J., Hauer T., Arena R. et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients/clinical perspective. *Circulation*. 2012; 126: 677–87.

5. Mendes de Leon C.F., Czajkowski S.M., Freedland K.E. et al. The effect of a psychosocial intervention and quality of life after acute myocardial infarction: the Enhancing Recovery Heart Disease (ENRICH) clinical trial. *Cardiopulm. Rehabil.* 2006 Jan-Feb; 26 (1): 9–13.

6. Гуляева С.Ф. Инфаркт миокарда среди работников железнодорожного транспорта: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Москва, 1992. [Gulyaeva S.F. Infarkt miokarda sredi rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta [dissertation]. Moscow; 1992. (In Russ.)]

7. Первов Ю.Ю., Рева Г.В., Игнатьев С.В., Мухлаев С.Ю., Ким А.Р., Бочаров В.С., Погорельный В.В., Болотная В.Н. Клинико-морфологические изменения слизистой оболочки рта при съемном протезировании больных сахарным диабетом. Сборник: Актуальные вопросы стоматологии // Материалы межрегиональной заочной

научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора В.Ю. Миликевича. 2017. [Pervov Yu.Yu., Reva G.V., Ignat'ev S.V., Muxlaev S.Yu., Kim A.R., Bocharov V.S., Pogorely'i V.V., Bolotnaya V.N. Kliniko-morfologicheskie izmeneniya slizistoi obolochki rta pri s'emnom protezirovanii bolnykh saxarnym diabetom. Sbornik: Aktual'ny'e voprosy' stomatologii. Materialy' mezhregional'noi zaочноi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodny'm uchastiem, posvyashhennoi 85-letiyu professora V.Yu. Milikevicha. 2017. (In Russ.)]

8. Луцкая И.К. Руководство по стоматологии. Ростов н/Д; Феникс, 2000. [Lutskaaya I.K. Rukovodstvo po stomatologii. Rostov n/D: Feniks; 2000. (In Russ.)]

9. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 792–8.

10. Гуляева С.Ф. и др. Способ определения типа реакций адаптации у больных ИБС. Патент № 2004912. 1993. [Gulyaeva S.F., et al. Sposob opredeleniya tipa reakttsii adaptatsii u bolnykh IBS. Patent № 2004912. 1993. (In Russ.)]

11. Эфрос Л.А., Самородская И.В. Оценка выживаемости больных с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от прохождения этапов реабилитации // Кардиосоматика. 2011. № 4. С. 54–55. [Efros L.A., Samorodskaya I.V. Assessment of the survival rate of patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery depending on the stages of rehabilitation. *Kardiosomatika*. 2011; 4: 54–55. (In Russ.)]

12. Anderson T. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiology*. 1999; 34 (3): 631–638.

13. Аронов Д.М. и соавт. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2014. 156 с. [Aronov D.M., et al. Ostryi infarkt miokarda s podemom segmenta ST elektrokardiogrammy: reabilitatsiya i vtorichnaya profilaktika. Clinical recommendations. Moscow: MZ RF; 2014. 156 p. (In Russ.)]

14. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование) // Кардиология. 2009. № 3. С. 49–56. [Aronov D.M., Krasnitsky V.B., Bubnova M.G. et al. The effect of physical training on physical performance, hemodynamics, blood lipids, clinical course and prognosis in patients with coronary artery disease after acute coronary events during complex rehabilitation and secondary prevention at the outpatient stage (Russian cooperative study). *Kardiologiya*. 2009; 3: 49–56. (In Russ.)]

15. Мухамеджанова Л.Р. Оценка гигиенического статуса полости рта у больных острым инфарктом миокарда // Бюллетень стоматологии. 1995. С. 59–60. [Mukhamedzhanova L.R. Assessment of the hygienic status of the oral cavity in patients with acute myocardial infarction. *Bulleten' stomatologii*. 1995. С. 59–60. (In Russ.)]

16. Папану П.Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества // Лечащий врач. 2013. 7. С. 17–19. [Papanou P.N. Connection of periodontitis and vascular atherosclerosis: current data and significance for specialists and society. *Lechashchii vrach*. 2013; 7: 17–19. (In Russ.)]

17. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. 2011. Writing group members; ACCF/AHA task force members. 2011. ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007. Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non – ST – Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123 (22): e. 627.
18. Rehabilitation after cardiovascular diseases with special emphasis on developing country. A report of a WHO Committee. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 1993; 831: 1–122.
19. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2004; 116: 682–92.
20. Thorne S. Mullen M. Clarkson P et al. Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis different responses to L-arginin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32 (1): 110–116.
21. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Кисляк О.А. и др. Школы здоровья для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО «РГМУ», 2011. [Chukaeva I.I., Orlova N.V., Kislyak O.A. et al. Shkoly zdorovya dlya bol'nykh serdechno-sosudistymi zabollevaniyami. Textbook. Moscow: GOU VPO RGMU; 2011. (In Russ.)].
22. Шихова Е.В. Клинико-экономическая эффективность реабилитационных программ с использованием физических тренировок у больных ИБС в курортных и диспансерно-поликлинических условиях // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2010. № 6. С. 9–12. [Shikhova E.V. Clinical and economic efficiency of rehabilitation programs using physical training in patients with coronary heart disease in resort and dispensary-polyclinic conditions. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK*. 2010; 6: 9–12. (In Russ.)]
23. Чугунова Ю.В., Чумакова Г.А., Деменко Т.Н. Динамика и взаимосвязь тревожно-депрессивных, когнитивных расстройств и качества жизни пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Кардиосоматика. 2015. № 3. С. 20–25. [Chugunova Yu.V., Chumakova G.A., Demenko T.N. Dynamics and interrelation of anxiety-depressive, cognitive disorders and quality of life of patients who underwent coronary artery bypass grafting. *Kardiosomatika*. 2015; 3: С. 20–25. (In Russ.)]
24. Schuler G., Hombrecht R., Schiert G. et al. Regular physical exercise and low-fat. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86 (1): 1–11.
25. Yuhanna I.S., Zhu Y., Cox B.E. et al. High-density lipoprotein binding to scavenger re-ceptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat. Med.* 2001; 7: 853–7.
26. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide, Lincoln, RI. QualityMetric Incorporated, 2000, 150.
27. Садыкова О.М., Карасева В.В. Применение баланеологических факторов в геронтостоматологической практике // Материалы II Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «современные аспекты медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения» 2020. [Sadykova O.M., Karaseva V.V. Primenenie bal'neologicheskikh faktorov v gerontostomatologicheskoi praktike. Materialy II Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh «Sovremennye aspekty meditsinskoj reabilitatsii i sanatorno-kurortnogo lecheniya». 2020. (In Russ.)]
28. Гуляева С.Ф. и соавт. Лечебные минеральные воды Вятского региона, их внутреннее применение с целью лечения заболеваний и сохранения здоровья. Киров, 2000. 330 с. [Gulyaeva S.F. et al. Lechebnye mineral'nye vody Vyatskogo regiona, ikh vnutrennee primeneniye s tsel'yu lecheniya zabollevanii i soxraneniya zdorov'ya. Kirov; 2000. 330 p. (In Russ.)]
29. Жолудев С.Е. Рабочая классификация заболеваний слизистой оболочки протезного ложа у лиц, пользующихся съемными акриловыми протезами // Проблемы стоматологии. 2005. № 3. С. 40–43. [Zholudev S.E. Working classification of diseases of the mucous membrane of the prosthetic bed in persons using removable acrylic prostheses. *Problemy stomatologii*. 2005; 3: 40–43. (In Russ.)]
30. Sharma D., Sharma N. Denture stomatitis – a review. *IJOER*. 2015; 3 (7): 81–85.
31. Магомедов М.А., Спицин А.П. Вариабельность сердечного ритма, клинические и психофизиологические показатели у больных ишемической болезнью сердца в процессе реабилитации // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 1. С. 93–98 [Magomedov M.A., Spitsin A.P. Heart rate variability, clinical and psychophysiological indicators in patients with coronary heart disease in the process of rehabilitation. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2009; 1: 93–98. In Russ.]

УДК 616.12-008.331:314.424

DOI 10.24412/2220-2021-3-67-72

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ В ОЦЕНКЕ ВЕРОЯТНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Оленская Т.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь (210023, г. Витебск, ул. Фрунзе, 27а), e-mail: t\_olen@tut.by

Одним из базовых положений стратегии здорового старения, принятой ВОЗ в 2020 году, является тенденция к увеличению продолжительности жизни при хорошем здоровье. В связи с этим актуальным является выделение групп риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов с учетом возраста у пациентов с артериальной гипертензией. Показано, что появление синдрома головокружения при изменении положения тела во время активной ортостатической пробы у пациентов с артериальной гипертензией носит прогностический характер. Построение алгоритма прогноза «Дерева классификации»

с использованием статических параметров позволяет прогнозировать летальный исход только у 36,4% пациентов с артериальной гипертензией. А комплексный подход непосредственно увеличивал корректность прогнозирования развития летального исхода до 81,8%. В связи с этим в стандарт обследования пациентов разных возрастных групп с артериальной гипертензией для оценки вероятного риска развития летального исхода следует включить активную ортостатическую пробу с обязательной оценкой не только уровня артериального давления, но и электрокардиограммы и клинической симптоматики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, активная ортостатическая проба, прогнозирование.

## THE POSSIBILITY OF USING AN ACTIVE ORTHOSTATIC TEST TO ASSESS THE LIKELY RISK OF FATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN DIFFERENT AGE GROUPS

*Olenskaya T.L.*

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus (210023, Vitebsk, Frunze St., 27a), e-mail: t\_olen@tut.by

**One of the basic provisions of the healthy ageing strategy, adopted by WHO in 2020, is the tendency to increase life expectancy keeping good health. In this respect, it is relevant to identify risk groups for cardiovascular complications and deaths, taking into account age in patients with arterial hypertension. It is shown that the appearance of vertigo syndrome when changing the body position during an active orthostatic test in patients with hypertension is prognostic in nature. Constructing the «Classification Tree» prediction algorithm using static parameters enables us to predict the fatal outcome only in 36.4% of patients with arterial hypertension. A comprehensive approach directly increased accuracy of predicting development of fatal outcome to 81.8%. In this regard, the standard of examining patients with arterial hypertension in different age groups to assess the likely risk of death should include an active orthostatic test with a mandatory assessment of not only the blood pressure level, but also the electrocardiogram and clinical symptoms.**

Keywords: arterial hypertension, active orthostatic test, prognosis.

### Введение

Современные демографические тенденции во всем мире связаны с увеличением продолжительности жизни. В настоящее время 10% всей мировой популяции составляют люди старше 60 лет. Прогнозируется, что к 2050 году эта пропорция увеличится до 30% [1, 2]. Хорошее здоровье делает жизнь долгой и полноценной. Одним из базовых положений стратегии здорового старения, принятой ВОЗ в 2020 году, является тенденция к увеличению продолжительности жизни в хорошем здоровье.

Одним из распространенных заболеваний, приводящих к высокому риску инвалидизации вследствие сердечно-сосудистых осложнений, является артериальная гипертензия (АГ). По различным оценкам, данное заболевание встречается до 25% у лиц среднего возраста и у 30–50% лиц старше 60 лет [1, 3, 4]. Повышение уровня артериального давления в различных возрастных группах, и особенно у лиц старших возрастных лиц, является одним из важных факторов риска развития поражений органов-мишеней – сердца, головного мозга, коронарных сосудов. У большинства пациентов с АГ появляются нарушения в виде гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушений коронарного и мозгового кровообращения, почечной недостаточности [1, 3, 4].

У людей в возрасте 60 лет и старше наличие АГ увеличивает общую смертность в 2 раза, кардиоваскулярную – в 3 раза. Повышенное артериальное давление в пожилом возрасте способствует развитию инсультов в 42% случаев у мужчин и в 70% у женщин.

Поэтому необходима разработка методов для выделения групп пациентов с АГ среднего и старшего возраста с различным прогнозом течения заболевания и развития летальных исходов, что позволит обосновать дифференцированный или индивидуальный подход к профилактическим, лечебным и реабили-

литационным мероприятиям в концепции здорового старения [1, 3].

Основные рекомендации по формированию прогноза исходов разработаны на основании обследования пациентов артериальной гипертензией стран Западной Европы и Америки. Рекомендации ВОЗ (1999) предусматривают определение риска развития инсультов и инфарктов на длительный период времени [5]. Среднесрочный прогноз (на два-четыре года) для этой группы пациентов не определен, хотя он является более актуальным. Также нет четких рекомендаций по выделению групп риска развития сердечно-сосудистых осложнений с учетом возраста.

Цель работы – оценить возможность применения активной ортостатической пробы в оценке вероятного риска развития летальных исходов у пациентов с АГ разных возрастных групп.

### Материал и методы

Было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 615 пациентов с АГ (преимущественно со второй ст.), находившихся на лечении в специализированном кардиологическом отделении [5, 6]. Из них женщин – 382, мужчин – 233. Средний возраст – 56,1±9,9 года. Длительность заболевания, которую указали пациенты, составила в среднем 10,3±8,9 года.

Артериальное давление (АД) измеряли по методу Н.С. Короткова. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, по формуле, предложенной А. Кетле, как:  $m/h^2$ , кг/м<sup>2</sup>.

Для проведения биохимического анализа крови у обследуемых пациентов утром натощак брали кровь из вены. Общий холестерин (ОХС), уровень глюкозы определяли с помощью наборов и полуавтоматического спектрофотометра фирмы Соруа. Эхокардиографию выполняли с помощью аппарата

фирмы Siemens, датчик 3 МГц. Определяли толщину задней стенки левого желудочка (ЗС), межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный систолический (СРЛЖ) и диастолический размер левого желудочка (ДРЛЖ), фракцию выброса (ФВ).

Активная ортостатическая проба (АОП) с регистрацией артериального давления, частоты сердечных сокращений, регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) была проведена 208 пациентам с АГ. Средний возраст обследуемых составил  $57,2 \pm 9,4$  года, мужчин было – 107, женщин – 101 человек.

АОП проводилась по протоколу, в нашей модификации [7]. Каждому обследуемому объясняли цели обследования и методику выполнения АОП, получали его информированное письменное согласие на русском языке.

Во время проведения активной АОП оценивали общевегетативные симптомы, церебральную и кардиальную симптоматику. Запись электрокардиограммы осуществляли с помощью автоматического аппарата Biose-8000.

Критериями преждевременного прекращения пробы были: появление или усиление головокружения и потемнения в глазах, предобморочное состояние, нарушение координации, боли в области сердца, перебои в работе сердца, признаки ишемии миокарда на ЭКГ-мониторе (подъем или снижение сегмента ST более чем на 1 мм), выраженное головокружение.

Оценку изучаемых показателей осуществляли исходно, на 1-й, 5-й, 10-й минутах вертикального положения, на 1-й, 5-й, 10-й минутах горизонтального положения (11-й, 15-й, 20-й минуты пробы соответственно). Рассчитывали дельты ( $\Delta$ ) изучаемых показателей как разницу значений на 1-й ( $\Delta 1_0$ ), 5-й ( $\Delta 5_0$ ), 10-й ( $\Delta 10_0$ ) минутах вертикального положения, по сравнению с исходными данными. В горизонтальном положении рассчитывали, как разницу между значениями на 11-й ( $\Delta 11_{10}$ ), 15-й ( $\Delta 15_{10}$ ), 20-й ( $\Delta 20_{10}$ ) минутах и данными на 10-й минуте АОП.

Обследуемые пациенты с АГ наблюдались в период от 3 до 4,5 года, средний период наблюдения составил  $3,7 \pm 0,5$  года. За этот период фиксировали число гипертонических кризов, острых расстройств церебрального (транзиторные ишемические атаки,

острые нарушения мозгового кровотока) и коронарного (нестабильные стенокардии, инфаркты миокарда) кровотока, летальные исходы. Диагноз нарушений коронарного и церебрального кровообращения устанавливался на основании клинико-инструментального и лабораторного обследования в специализированных терапевтических, кардиологических и неврологических отделениях. Результаты исследования заносились в базу данных Excel-7. Полученные в результате исследования данные обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ для персонального компьютера STATISTICA 10.0, лицензия: STA999K347156-W., пакета SPSS-20. Использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Определяли среднее значение показателя и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Использовали следующие методы: метод выживаемости Каплана – Мейера, метод кросс-табуляции, метод дискриминантного анализа, логистическая регрессия, ROC-анализ [8, 9].

### Результаты исследования

В обследуемой группе пациентов с АГ, по данным медицинской документации, было зарегистрировано 747 событий, из них: 492 гипертонических криза, 63 острых нарушений мозгового кровообращения, 124 острых нарушения коронарного кровообращения, 68 летальных исходов (из них 7 не обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями).

Проведенный дисперсионный анализ показал статистически значимое влияние фактора «Возрастные группы» ( $F=2,64$ ;  $p=0,005$ ), «Пол» ( $F=6,17$ ;  $p=0,001$ ), а также их комбинации ( $F=3,81$ ;  $p=0,001$ ) на количество развившихся летальных исходов у пациентов с АГ, прошедших лечение в условиях кардиологического отделения.

При сравнении с помощью метода Kaplan – Meier кумулятивной доли выживших у обследуемых пациентов с АГ разных возрастных групп, прошедших лечение в условиях кардиологического отделения, были выявлены статистически значимые отличия кумулятивной доли выживших только для возрастных групп 40–49 лет и 70–79 лет ( $p=0,05$ ) (рис. 1).

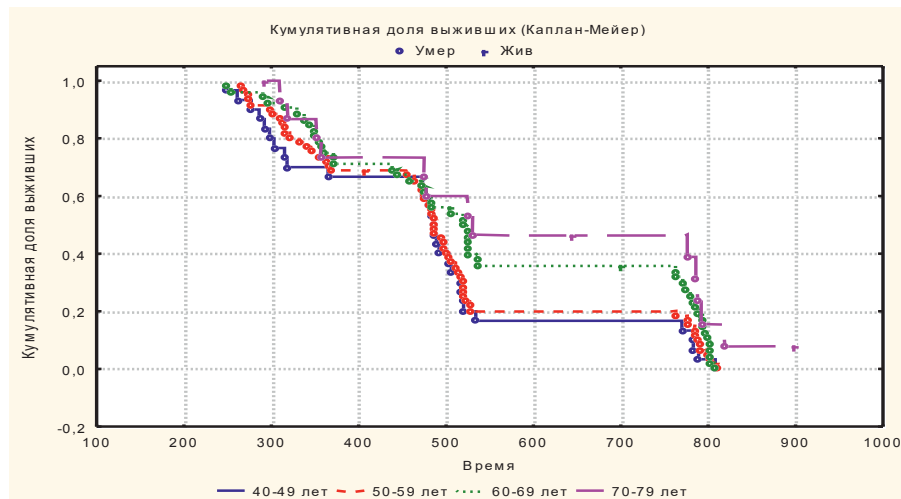


Рис. 1. Кумулятивная доля выживших пациентов с АГ кардиологического отделения разных возрастных групп

Были детально проанализированы различные исходы у пациентов с АГ, прошедших лечение в условиях кардиологического отделения с учетом факторов «Возрастная группа» и «Пол».

Проведенный дисперсионный анализ суммы зарегистрированных эпизодов фатальных острых нарушений мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда у пациентов с артериальной ги-

пертензией показал влияние гендерного фактора в разных возрастных группах («Возрастные группы»  $F=5,35$ ,  $p=0,001$ ; «Пол»  $F=17,6$ ;  $p<0,001$ ), а также

комбинации факторов «Пол» и «Возраст» ( $F=5,8$  и  $p<0,001$ ) на развитие исходов (рис. 2).

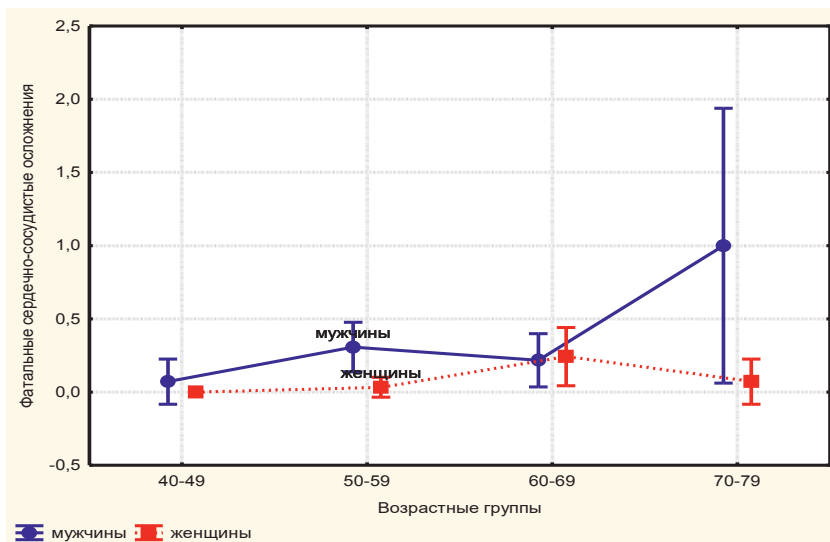


Рис. 2. Дисперсионный анализ зарегистрированных суммы эпизодов фатальных острых нарушений мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда у пациентов с АГ разных возрастных групп с учетом пола («Возрастные группы»  $F=5,35$ ,  $p=0,001$ ; «Пол»  $F=17,6$ ;  $p<0,001$ , комбинация факторов  $F=5,8$  и  $p<0,001$ )

Проанализировали относительный риск развития различных событий или летальных исходов (ЛИ) у пациентов с АГ при наличии ряда факторов без учета возраста и пола: фракция выброса меньше 50% (ОР – 3,6; ДИ 1,8 – 7,9;  $p=0,05$ ) и снижение  $\Delta\text{САД}_{1-0}$  более 20 мм рт. ст. на 1-й минуте активной ортостатической пробы (ОР – 1,4; ДИ – 1,5-2,9;  $p=0,05$ ).

Применение программы «Дерева классификации» позволило построить следующий графический алгоритм прогнозирования развития сосудистого ЛИ с учетом возраста, пола, наличия ожирения, уровня ОХС и глюкозы, при обязательном учете пола (доля корректных предсказаний ЛИ – 36,4%, а доля корректных предсказаний выживаемости – 98,9%).

Частота развития ЛИ в обследуемой группе пациентов с АГ достоверно не отличалась у мужчин и женщин ( $\chi^2 = 0,91$ ,  $p = 0,34$ ).

У мужчин уровень ОХС более 7,3 ммоль/л являлся предиктором развития ЛИ в 80% случаев. В группе мужчин при уровне ОХС менее 7,3 ммоль/л и наличии ожирения вероятность развития ЛИ увеличивалась до 45,5%, а в сочетании с уровнем глюкозы более 5,6 ммоль/л возрастала до 80%.

У мужчин в возрасте старше 50 лет (возраст на момент обследования) при уровне ОХС менее 7,3 ммоль/л и отсутствии ожирения вероятность развития ЛИ составляла 13,9%. У женщин также было отмечено влияние уровня ОХС более 7,3 ммоль/л, ожирения и уровня глюкозы более 5,6 ммоль/л на прогноз развития ЛИ.

Полученные данные «Дерева классификации» прогноза развития летального исхода у пациентов с АГ показали необходимость дальнейшего изучения в оценке как уровня глюкозы и общего холестерина, так и других факторов в формировании прогноза развития событий на основе нелинейных моделей.

При учете наличия нелинейных взаимосвязей между факторами и развитием событий для построения модели прогноза общего числа сердечно-сосудистых осложнений была применена логистическая

регрессия.

Общее число событий =  $-2 + 0,4 \cdot \text{Ожирение} + 0,9 \cdot \text{Глюкоза} + 1,7 \cdot \text{QT1} + 0,5 \cdot \Delta\text{QT1}_0 + 1,9 \cdot \text{Слабость}$ , где Ожирение – 1, если индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>, 0 – индекс массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup>; Глюкоза = 1 – уровень более 5,7 ммоль/л, 0 – менее 5,7 ммоль/л; QT1 = 1 – интервал QT на 1-й минуте АОП больше или равно 400 мс, 0 – менее 400 мс;  $\Delta\text{QT1}_0$  = 1 – укорочение интервала QT на 1-ой минуте АОП, по сравнению с исходными данными, более 20 мс, 0 – менее 20 мс; слабость = 1 – появление на 1 минуте АОП, 0 – отсутствие слабости во время пробы. Информационная значимость – 86%,  $p<0,05$ .

Применение программы «Дерева классификации» для построения алгоритма прогноза событий с учетом как результатов биохимического обследования, так и данных АОП для различных возрастных групп позволило увеличить долю корректного прогнозирования ЛИ до 81,8%.

Обращало внимание, что при анализе группы были статистически значимо разделены с учетом возраста на момент обследования на старше и младше 50 лет. Наличие возрастной группы 50–59 лет, 60 лет и старше свидетельствовало о возможности развития ЛИ в 16,2% случаев, по сравнению с возрастной группой младше 50 лет – 4,1%.

В возрастной группе 50–59 лет, 60 лет и старше повышение уровня ОХС более 6,9 ммоль/л увеличивало вероятность развития ЛИ в 47,4% случаев. При уровне ОХС менее 6,9 ммоль/л и подъеме уровня ДАД более чем на 8 мм рт. ст. в горизонтальном положении на 15 мин. АОП прогнозировалась вероятность ЛИ в 22,2% случаев. При росте уровня ДАД менее 8 мм рт. ст. значимым являлось появление жалобы на «общую слабость», что прогнозировало вероятность ЛИ в 16,7% случаев. При появлении клинической симптоматики «слабость» и уровне глюкозы менее 5,6 ммоль/л прогнозировалось развитие ЛИ в 33,3% случаев.

В возрастных группах 40–49 лет прирост ЧСС



на 1-ой минуте пробы на 15-й минуте более чем на 2 удара в минуту прогнозировал развитие ЛИ в 18,8% случаев, а сочетание роста ЧСС и появления слабости увеличивало вероятность развития ЛИ до 14,3%. При наличии клинического симптома «слабость» и уровня ОХС менее 6,8 ммоль/л вероятность развития ЛИ прогнозировалась в 33,3% случаев.

Полученные результаты свидетельствовали о необходимости более детального изучения значимости уровней различных показателей, рекомендуемых ВОЗ для пациентов, проживающих в регионе Белоруссии и России, в оценке состояния сердечно-сосудистых осложнений с учетом возраста и пола.

Одним из клинических проявлений патологических ортостатических реакций является клиническая симптоматика, отражающая изменение системного кровотока.

Для оценки прогнозирования появления и прогрессирования тяжести основных гериатрических синдромов было проведено изучение влияния клинических проявлений и динамики показателей гемодинамики, электрокардиограммы, транскраниального доплерографического мониторинга на развитие различных сердечно-сосудистых осложнений с учетом возраста и пола.

У пациентов с АГ был проведен дисперсионный анализ по оценке роли наличия головокружений, как клинического проявления синдрома ортостатической гипотензии (СОГ), возможной причины падений и развития осложнений. Выявлены статистически значимые взаимосвязи с динамикой уровня систолического артериального давления (САД) во время АОП (уровень САД на 1-й минуте АОП  $F=5,39$ ,  $p=0,03$ ; САД на 5-й минуте  $F=10,40$ ,  $p=0,004$ ; САД на 10-й минуте  $F=11,81$ ,  $p=0,002$ ; а также с появлением кардиалгии во время пробы  $F=10,64$ ,  $p=0,003$ ), а также уровнем общего холестерина  $F=4,52$ ,  $p=0,04$ ).

У пациентов с АГ и развитием головокружений на 1-й минуте АОП кумулятивная доля выживших (метод Kaplan – Meier) статистически значимо была ниже, по сравнению с пациентами, у которых данная клиническая картина не развивалась (Гехана – Вилкоксона  $p=0,04$ , критерий Кокса – Ментела  $p=0,02$ ). Построение дерева классификации для прогнозирования развития ЛИ у пациентов с АГ 40–49 лет (информационная значимость составила 94%) показало, что наличие фактора «мужской пол» увеличивало риск развития сосудистого ЛИ на 6,2%, а в сочетании со снижением  $\Delta\text{ЧСС}_{15\_11}$  более чем на 7 ударов в минуту в горизонтальном положении – до 40%. Наличие женского пола повышало вероятность развития ЛИ на 5,7% ( $p<0,001$ ). Дерево классификации прогнозирования развития ЛИ у пациентов с артериальной гипертензией 50–59 лет с учетом пола (доля корректных предсказаний развития ЛИ 90,2%) показало: наличие фактора мужской пол являлось предиктором развития ЛИ вследствие сердечно-сосудистых осложнений в 15,1%, а женского пола – в 5,1% ( $p<0,001$ ). У мужчин при укорочении интервала  $\Delta\text{QT1\_0}$  более чем на 2,5 мс вероятность развития ЛИ повышалась на 10,3%, а в сочетании с удлинением  $\Delta\text{QT5\_0}$  менее 50 мс на 5-й минуте вертикального положения по сравнению с исходными данными – на 55,6%.

Информационная значимость построенного «Дерева классификации» у пациентов с АГ 60–69 лет составила 87,9%. Фактор мужского пола являлся предиктором развития ЛИ в 17,9%, а у женщин – в 9,8%

случаев ( $p=0,003$ ).

У мужчин укорочение интервала  $\Delta\text{QT1\_0}$  менее чем на 2,5 мс повышало вероятность развития ЛИ на 10,3%, в сочетании с толщиной МЖП менее 12,7 мм – на 16,7%. При дополнительном сочетании с ФВ менее 56,5% – на 28,6% и ДРЛЖ менее 49,7 мм – на 37,5%.

Информационная значимость построенного «Дерева классификации» у пациентов с АГ 70–79 лет составила 90,9%. Фактор мужского пола являлся предиктором развития ЛИ в 8,3%, у женщин – в 9,5% случаев ( $p<0,001$ ). В зависимости от влияния на прогноз развития ЛИ в возрастной группе 70–79 лет с учетом пола нормализованная важность независимых переменных составила: ФВ – 100,0%; ИМТ – 11,9%; ЗС – 4,3%,  $\Delta\text{САД}_{1\_0}$  – 3,9%; ОХС – 3,6%; глюкоза – 2,7%; САД – 2,2%;  $\Delta\text{ДАД}_{5\_1}$  – 1,6%; ДРЛЖ – 1,0%; СРЛЖ – 1,0%; МЖП – 1,0%; ДАД – 1,0%.

## Обсуждение

В возрастной группе 50–59 лет пациентов с АГ отмечена высокая смертность у мужчин от острых расстройств церебрального кровотока, без зарегистрированных ранее гипертонических кризов.

Данный фактор нашел отражение и в результатах дисперсионного анализа ответов на вопрос о семейном положении – росло количество вдовства у женщин.

Головокружение при изменении положения тела во время АОП у пациентов с АГ носит прогностический характер. У респондентов старших возрастных групп наряду с головокружением появление кардиалгии также было взаимосвязано с развитием летального исхода. Таким образом, полученные данные показали значимость регистрации клинических симптомов во время проведения активной ортостатической пробы наряду со статической оценкой показателей артериального давления и ЧСС.

Построение алгоритма прогноза «Дерева классификации» с использованием статических параметров позволяет прогнозировать летальный исход только у 36,4% пациентов с АГ. А комплексный подход непосредственно увеличивал корректность прогнозирования развития летального исхода до 81,8%.

Интересным является факт выявления прогностической значимости прироста уровня ДАД в горизонтальном положении (15-я минута АОП), в прогнозировании развития сосудистых ЛИ. Поэтому дальнейшего изучения заслуживает и роль патологических ортостатических реакций у пациентов с АГ старших возрастных групп в сочетании с клинико-лабораторными показателями в прогнозировании различных сердечно-сосудистых исходов.

## Заключение

Несмотря на то, что ортостатические реакции свидетельствуют о высоком риске развития осложнений и ЛИ, ортостатическая проба практически не используется для формирования прогноза у пациентов с АГ.

В связи с этим в стандарт обследования пациентов разных возрастных групп с АГ для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ЛИ, следует включить активную ортостатическую пробу с обязательной оценкой не только уровня АД, но и электрокардиограммы и клинической симптоматики.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Гериатрия: национальное руководство / Под ред. Ткачевой О.Н., Фроловой Е.В., Яхно Н.Н. Москва, 2018. 608 с. [Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N., editors. Geriatriya: National leadership. Moscow; 2018. 608 p. (In Russ.)]
2. Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы. Учебное пособие. М.: АНО НИМЦ «Геронтология», 2012. 228 с. [Proshchayev K.I., Il'nitskii A.N., Zhernakova N.I. Osnovnyye geriatricheskie sindromy. Textbook. Moscow: ANO NIMTS «Gerontologiyay»; 2012. 228 p. (In Russ.)]
3. Оленская Т.Л. и др. Ортостатические реакции в прогнозе рисков при артериальной гипертензии как компоненте метаболического синдрома // Клиническая медицина. 2014. № 10. С. 26–32. [Olenskaya T.L. et al. Orthostatic reactions in the prognosis of risks in arterial hypertension as a component of the metabolic syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 10: 26–32. (In Russ.)]
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2006. № 106 (2). С. 58–62. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Memory and attention disorders in old age. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006; 106 (2): 58–62. (In Russ.)]

5. WHO/ISH Hypertension Guidelines. WHO, 1999. P. 1–12.

6. Aronow W.S. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2011; 5: 259–352. DOI: 10.1016/j.jash.2011.06.001.

7. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Рогоза А.Н. Функциональные пробы, основанные на локальных воздействиях на нервные окончания и направленном изменении венозного возврата крови. Лекция VII // Кардиология. 1996. № 7. С. 77–82. [Aronov D.M., Lupanov V.P., Rogoza A.N. Funktsional'nye proby, osnovannye na lokal'nykh vozdeistviyakh na nervnye okonchaniya i napravlennom izmenenii venoznogo vozvrata krovi. *Lektsiya VII. Kardiologiya*. 1996; 7: 77–82. (In Russ.)]

8. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656 с. [Borovikov V. STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere. Dlya professionalov. SPb.: Piter; 2001. 656 p. (In Russ.)]

9. Наследов А. IBM SSPS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. СПб., 2013. 412 с. [Nasledov A. IBM SSPS Statistics 20 i AMOS: professional'nyi statisticheskii analiz dannykh. St. Petersburg., 2013. 412 p. (In Russ.)]

УДК 616.36-002.2-071

DOI 10.24412/2220-2021-3-72-77

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ НЕПРЯМЫХ ИНДЕКСОВ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>Искакова А.Н., <sup>1</sup>Нурланова Г.Н., <sup>1</sup>Астраханов А.Р., <sup>1</sup>Жумагалиева Г.Д., <sup>1,2</sup>Курмангазин М.С.

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М.Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан (030019, г. Актобе, ул. Маресьева, 68), e-mail: astrakhanov.akezhan@mail.ru

<sup>2</sup>Управление здравоохранения Актюбинской области (030010, Республика Казахстан, Актюбинская область, г. Актобе, проспект Абилайыр-хана, 40)

**Непрямые сывороточные маркеры связаны с нарушением функции печени и используются в качестве теста для определения фиброза печени. Цель исследования – определение прогностической ценности непрямых индексов печеночного фиброза в сравнении с непрямой эластографией. Проведен ретроспективный анализ 101 медицинской карты. Рассчитаны непрямые индексы фиброза печени (Forns, FIB-4, APRI, MDA) в сравнении с данными непрямой эластографии, проведен статистический анализ исследования с определением коэффициента Коэна и ROC-анализа. Анализ показателей непрямых индексов печеночного фиброза не обнаружил статистически значимой связи в сравнении с результатом непрямой эластографии. Определение межрегионального согласия качественных переменных, рассчитанное к в сравнении с Fibroscan, показало, что тест APRI имеет более предпочтительную прогностическую ценность, чем другие индексы: MDA (0,12), FIB-4 (0,09), FORNS (0,04) с достаточно большим разбросом индивидуальных показателей. По данным ROC-анализа, наибольшую чувствительность показывают тесты Forns, MDA, а наибольшая специфичность отмечена в индексах APRI, FIB-4. Уровень фиброза печени по Fibroscan и рассчитанные нами индексы достоверно коррелируют с длительностью заболевания ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ). Вышеуказанные тесты обладают незначительным уровнем специфичности и не могут полностью заменить рутинного обследования печени методом непрямой эластографии.**

Ключевые слова: хронический гепатит С, непрямая эластография, фиброскан, непрямые маркеры фиброза, FORNS, FIB-4, APRI, MDA.

## DETERMINING THE PROGNOSTIC VALUE OF INDIRECT LIVER FIBROSIS INDICES IN CLINICAL PRACTICE

*<sup>1</sup>Iskakova A.N., <sup>1</sup>Nurlanova G.N., <sup>1</sup>Astrakhanov A.R., <sup>1</sup>Zhumagaliyeva G.D., <sup>1,2</sup>Kurmangazin M.S.*

<sup>1</sup>Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan (030019, Kazakhstan, Aktobe, Maresyev St., 68), e-mail: astrakhanov.akezhan@mail.ru

<sup>2</sup>Health Department of Aktobe region (030010, Republic of Kazakhstan, Aktobe region, Aktobe, Abilkayyr-khan Ave., 40)

**Indirect serum markers are associated with impaired liver function and are used as a test to diagnose liver fibrosis. The objective of the study is to determine prognostic value of indirect indexes of hepatic fibrosis in comparison with indirect elastography. A retrospective analysis of 101 medical records was performed. Indirect liver fibrosis indices (FORNS, FIB-4, APRI, MDA) were calculated in comparison with indirect elastography indicators, statistical analysis of the study with Cohen's coefficient and ROC-analysis was performed. Analysis of indirect indexes of hepatic fibrosis did not reveal statistically significant relationship in comparison with indirect elastography results. Determination of inter-regional agreement of qualitative variables, calculated by  $\kappa$  in comparison with Fibroscan, has shown that the APRI test has a preferable predictive value than the other indices: MDA (0.12), FIB-4 (0.09), FORNS (0.04) with a sufficiently large variation of individual indicators. According to ROC-analysis data, the highest sensitivity is shown by FORNS, MDA tests, and the highest specificity is noted in the indices APRI, FIB-4. The liver fibrosis level according to Fibroscan and the indices calculated by us reliably correlate with the disease duration ( $r=0.33$ ;  $p<0.05$ ). The above-mentioned tests have an insignificant level of specificity and cannot fully replace the routine liver examination by means of indirect elastography.**

Keywords: chronic hepatitis C, indirect elastography, fibroscan, indirect fibrosis markers, FORNS, FIB-4, APRI, MDA.

### Введение

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), является основной причиной цирроза и рака печени, поражающих, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 80 миллионов пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) во всем мире и убивающих около 0,7 миллиона человек ежегодно [1]. В связи с высоким глобальным бременем болезней ВОЗ способствует ликвидации вирусного гепатита как основной угрозы общественному здравоохранению к 2030 году [2]. Характерной особенностью этого заболевания является его позднее выявление ввиду бессимптомной или неспецифичности клинических проявлений. Поскольку противовирусное лечение, наиболее эффективное на начальных стадиях болезни, позволяет предотвратить развитие жизнеугрожающих печеночных ассоциированных состояний и коморбидности [3], ранняя и точная диагностика фиброза печени является важнейшей задачей. Точное определение стадии фиброза имеет первостепенное значение в оценке прогноза заболевания, определении терапевтической тактики и интенсивности наблюдения [4]. До недавнего времени эталонным методом диагностики фиброза считалась биопсия печени (БП) с гистологической полуколичественной оценкой биоптата. С начала 2000-х годов получили развитие неинвазивные методы диагностики фиброза, среди которых выделяют инструментальные (транзиентная эластометрия [5,6], соноэластография сдвиговой волной [6, 7] и другие) и лабораторные, или сывороточные маркеры (Фибротест® [6] и другие) [8]. Традиционно эффективность неинвазивных методов оценивалась в сравнении с БП. Однако выявленный ряд недостатков БП (погрешность образца, вариабельность образца, вариабельность результатов при оценке биоптата разными морфологами и одним и тем же морфологом при пересмотре) снижает ее применимость в качестве «золотого» стандарта диагностики фиброза [9, 10], в связи с чем этот метод в последние годы признан «неидеальным золотым стандартом» [11]. При неидеальном «зо-

лотом» стандарте или в отсутствие «золотого» стандарта для оценки эффективности диагностических тестов рекомендуется использовать виртуальный референсный стандарт, в роли которого может выступать экспертная оценка (ЭО) или математические методы, основанные на теории латентных переменных [12]. В мире небольшим количеством исследователей предпринимались попытки анализа сравнительной эффективности различных методов диагностики фиброза печени без использования «золотого» стандарта [13, 14, 15]. В связи с затруднением проведения эластометрии печени в некоторых лечебных учреждениях, а также дорогостоящие исследования, основанные на запатентованных формулах, огромный интерес представляют методы неинвазивной диагностики фиброза у пациентов с ХГС, которые могут быть выполнены в любой клинической лаборатории. Определение выраженности фиброза печени на основе непрямых маркеров фиброза позволит врачам на любом этапе оказания медицинской помощи отбирать пациентов для дообследования и своевременного проведения противовирусной терапии.

Целью исследования явилось определение прогностической ценности непрямых индексов печеночного фиброза у пациентов с циррозом (фиброзом) печени, ассоциированным гепатитом С.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 101 медицинской карты индивидуального учета больных вирусными гепатитами В и С (форма № 30 утверждена Приказом МЗ РК от 23 ноября 2010 года, № 907). Средний возраст исследуемых составил  $49,2 \pm 11,9$  года, по полу: мужчины 51,49% ( $n=52$ ), женщины 48,51% ( $n=49$ ). Средний уровень степени фиброза составил  $1,0 \pm 0,9$ . Были интерпретированы показатели, определение которых не затруднено в учреждениях первичного звена здравоохранения, такие как тромбоциты, АЛТ, АСТ, ГГТП, общий холестерин, щелочная фосфатаза, альбумин (табл. 1).

## Описательная статистика данных

Показатель	Me	Q1	Q3
Возраст	51,0	42,0	58,0
Длительность заболевания	4,0	2,0	5,0
Степень фиброза	1,0	0,0	2,0
ГГТП	44,4	29,0	71,0
Тромбоциты	210,0	179,0	268,0
Холестерин	5,1	4,4	5,5
АсАт	44,0	28,5	61,4
АлАт	48,0	30,9	73,0
Альбумин	51,4	41,7	66,3
ЩФ	74,0	55,9	89,7

В качестве параметра достоверного фиброза проводилась непрямая эластография печени на аппарате Fibroscan (производства Canada). По этим показателям были рассчитаны индексы косвенного определения печеночного фиброза: 1) Тест Forns =  $7,811 - 3,131 \cdot \ln(\text{тромбоциты}) + 0,781 \cdot \ln(\text{ГГТП}) + 3,467 \cdot \ln(\text{возраст}) - 0,014 \cdot (\text{холестерин, мг/дл})$ . Значение меньше 4,2 соответствует отсутствию фиброза, больше 1 с вероятностью [16]. 2) Тест APRI: показатель АСТ большого  $\cdot 100 / (\text{верхний предел АСТ}) \cdot \text{тромбоциты} (N \cdot 109/л)$ . Если значение больше 1,0, то вероятность значительного фиброза велика; если меньше 0,5, то мала [17]. 3) Тест MDA:  $[\text{Альбумин}(\text{г/л}) \cdot 0,3 + \text{тромбоциты} (N \cdot 109/л) \cdot 0,05] - [\text{щелочная фосфатаза} (\text{IU/L}) \cdot 0,014 + (\text{АСТ/АЛТ}) \cdot 6 + 14]$ . Вероятность наличия цирроза высока, если значение меньше 0 (порядка 90%). Если значение больше 0, то велика вероятность отсутствия цирроза (порядка 90%) [18]. 4) Тест FIB-4 рассчитывается по формуле:  $\text{FIB-4} = \text{возраст} (\text{лет}) \cdot \text{АСТ} / (\text{тромбоциты} (N \cdot 109/л) \cdot \sqrt{\text{АЛТ}})$ . Если значение меньше 1,45, то вероятность значительного фиброза мала (порядка 90%). Если значение больше 3,25, то велика [19]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10, MedCalc 10.4.0.0. Был проведен описательный статистический анализ, определе-

ние коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки качественных характеристик выборки использовался критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Для определения межрегионального согласия качественных (категориальных) переменных был рассчитан  $\kappa$  (каппа) – коэффициент Коэна с использованием программы MedCalc 10.4.0.0. Производилось парное сравнение результатов оценки («каждый с каждым») с расчетом взвешенной  $\kappa$ . Оценивали медиану от всех значений  $\kappa$  для каждого индекса фиброза – индивидуальный показатель согласия и медиану от полученных индивидуальных показателей – генеральная взвешенная  $\kappa$ . Оценку критерия согласия проводили согласно общерекомендуемым критериям [20]. Использовался ROC-анализ для оценки диагностической эффективности определенного диагностического теста.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, протокол № 58 от 17 января 2020 года.

## Результаты и их обсуждение

Анализ показателей не прямых индексов печеночного фиброза не обнаружил достоверной статистически значимой связи в сравнении с результатом не прямой эластометрии (табл. 2).

Таблица 2

## Сопоставление по данным эластометрии печени в соответствии со стадией фиброза и сравнение значений неинвазивных маркеров фиброза

Степень фиброза	FORNS (p=0,624)		APRI (p=0,744)			MDA (p=0,412)		FIB4 (p=0,388)		
	Нет фиброза	Есть фиброз	Нет фиброза	Средний фиброз	Есть фиброз	Нет фиброза	Есть фиброз	Нет фиброза	Средний фиброз	Есть фиброз
0	13	20	14	15	4	30	3	16	16	1
1	10	16	12	12	2	23	3	13	13	0
2	8	18	7	14	5	24	2	16	7	3
3	3	12	5	7	3	11	4	7	6	2

Причем не прямая эластометрия печени на аппарате Fibroscan считается наиболее достоверным качественным и количественным методом выявления фиброза печени с определением степени. А не прямые тесты печеночного фиброза (FORNS, FIB-4, APRI, MDA) устанавливают только качественный параметр наличия или отсутствия фиброза. Анализ сопостав-

ления положительных и отрицательных результатов тестов фиброза показал противоречивые данные: положительные результаты с результатом не прямой эластографией совпали при подсчете теста MDA, APRI, тогда как наибольшее количество отрицательных значений выявлено при расчете FIB-4 и FORNS (табл. 3).

Таблица 3

Результаты сопоставления не прямых индексов фиброза с данными не прямой эластографии

	Положительные (%)	Отрицательные (%)	Показатель взвешенной $\lambda$
FORNS	43,7	56,2	0,04
FIB-4	6,2	93,7	0,09
APRI	62,5	37,5	0,2
MDA	65,6	34,4	0,12

Определение межрегионального согласия качественных переменных, рассчитанное к в сравнении с Fibroscan, показало, что тест APRI имеет более предпочтительную прогностическую ценность, чем другие не прямые индексы печеночного фиброза: MDA (0,12), FIB-4 (0,09), FORNS (0,04) с достаточно большим разбросом индивидуальных показателей. Полученные данные указывают на незначительный уровень согласованности с результатами фибросканирования и не в полной мере могут

заменить его для определения фиброза печени. Для определения вариантов наиболее эффективного метода косвенного выявления печеночного фиброза проведен ROC-анализ. Результаты фибросканирования и показателей не прямых маркеров фиброза печени позволили составить матрицы сопряженности с вычисленными значениями чувствительности (Se – доля истинно положительных проб) в точках отсечения, взятых через один интервал в один десятичный логарифм (рис. 1).

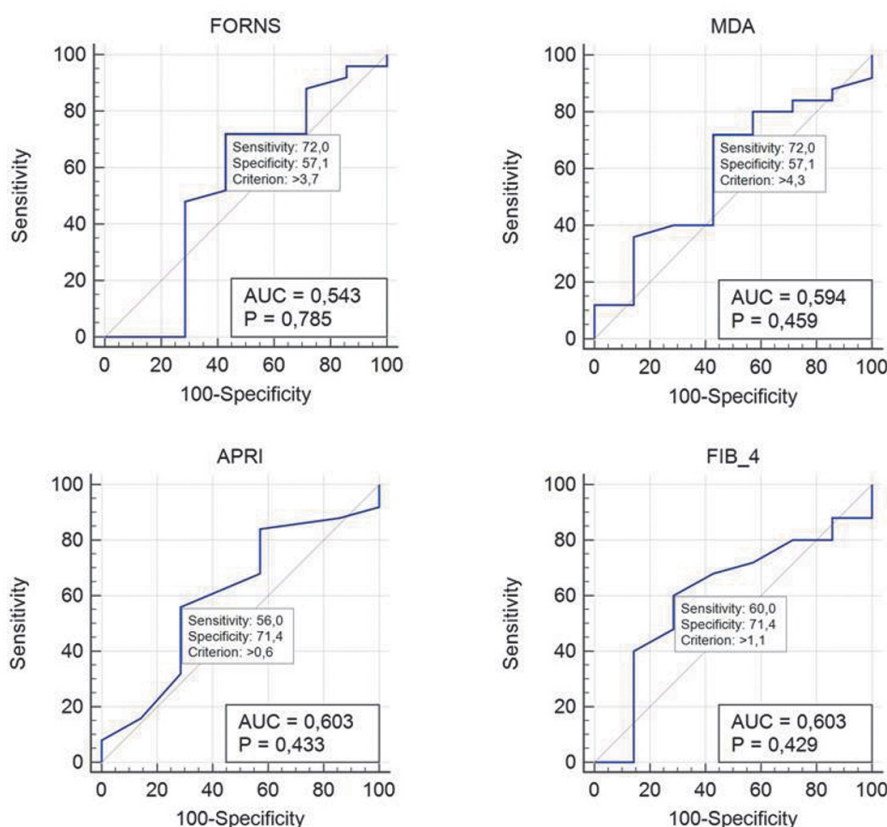


Рис. 1. ROC-кривые показателей не прямых индексов печеночного фиброза в сравнении с результатом не прямой эластометрии

По данным матриц были построены ROC-кривые, которые показывают зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Статистически значимых результатов, указывающих на высокую прогностическую значимость данных тестов, нами не обнаружено. Если наибольшую чувствительность показывают тесты FORNS, MDA, то наибольшая специфичность отмечена в индексах APRI, FIB-4. Возможно, это объясняется малым количеством исследуемых (n=101) и относительно низким уровнем фиброза пациентов (F-1). Следует отметить, что уровень фиброза печени по Fibroscan и рассчитанные нами не прямые индексы

печеночного фиброза (Forns, FIB-4, APRI, MDA) достоверно коррелируют с длительностью заболевания ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ).

В то же время, по данным исследования Haseltine E.L. с соавт., APRI позволяет диагностировать выраженный фиброз с точностью, не уступающей более сложным современным группам методов. В сравнении четырех тестовых систем: Fibrotest, APRI, FIB-4 и индекс FORNS – при лечении 1208 пациентов с хроническим гепатитом С теллапревиром APRI показал наиболее достоверные результаты, подтвердив свою валидность [15]. Аналогично в работе Martin J. с соавт. указывается, что индекс FIB-4 сопоставим с APRI со значениями AUROC около

0,8 и 0,73 при обследовании 388 пациентов [16]. А.Ф. Шептулина с соавт. доказали у больных первичным склерозирующим холангитом, что применение индекса FIB-4 позволяет с высокой точностью (80,7%) установить у них стадию выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ). В метаанализе 22 исследований медиана AUROC, полученная по индексу Forns, составила 0,76 для выраженного фиброза и 0,87 для цирроза, аналогично тому, который был получен при APRI. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) в одной из публикаций указала, что «сыровоточные тесты с вероятностью 90% позволяют исключить цирроз печени».

Однако нами не выявлено статистической достоверности, указывающей на полную замену не прямых индексов фиброза печени фибросканированием. Ввиду отсутствия достоверных показателей специфичности и чувствительности мы не можем рекомендовать данные тесты как альтернативу не прямой эластографии, несмотря на данные исследователей о прогностической ценности не прямых тестов.

### Заключение

Результаты данного исследования показывают, что диагностические тесты, основанные на не прямых маркерах печеночного фиброза, обладают незначительным уровнем специфичности и не могут полностью заменить обследования печени методом фибросканирования. Но в условиях ограниченных ресурсов эти тесты могут использоваться для повседневного наблюдения в динамике пациентов с выраженным фиброзом печени.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. World Health Organization. Global report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers. Geneva. 2016. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report/en/>
2. World Health Organization. Global health sectors strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis. Geneva. 2016. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016–2021/ghss-hep/en/>
3. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 3–9. [Bakulin I.G. Actual Issues of Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B and C. *Ekspierimentalnaja i klinicheskaia gastroenterologija*. 2010; 5: 3–9. (In Russ.)]
4. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность телупревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24 (1). С. 39–46. [Abdurakhmanov D.T., Morozov V.G., Nikitin I.G. et al. Safety and efficacy of telaprevir in the treatment of chronic hepatitis C in patients from the Russian population enrolled in the early access study. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 24: 39–46. (In Russ.)]
5. Галушко М.Ю., Бакулин И.Г., Тимохина А.И. Сравнительный анализ диагностики фиброза печени методом

М–XL-эластографии у пациентов с хроническим гепатитом С // Фарматека. 2016. № 5. С. 40–47. [Galushko M.Yu., Bakulin I.G., Timokhina A.I. Comparative analysis of the diagnosis of liver fibrosis by M–XL-elastometry in patients with chronic hepatitis C. *Farmateka*. 2016; 5: 40–47. (In Russ.)]

6. Galushko M., Bakulin I., Munteanu M., Kushnir V. P1322 Real-time shear-wave elastography (SWE, Aixplorer™) performances in chronic hepatitis C (CHC) patients compared to liver stiffness measurement (LSM, FibroScan™) and FibroTest™ with liver biopsy (LB) as reference. *Journal of Hepatology*. 2014; 60: 536. DOI: 10.1016 / S0168-8278 (14) 61489–6.

7. Галушко М.Ю., Ищенко А. Ю., Бакулин И.Г. и др. Соноэластография сдвиговой волной в оценке фиброза печени // Профилактическая и клиническая медицина. 2019. № 2 С. 35–39. [Galushko M.Yu., Ischenko A.Yu., Bakulin I.G. et al. Shear wave sonoelastography in evaluation of liver fibrosis. *Profilakticheskaia i klinicheskaia meditsina*. 2019; 2: 35–39. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11.

8. Castera L., Chan H.L.Y., Arrese M. et al. European Association for the Study of the Liver (EASL)–Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015; 63: 237–264. DOI: 10.1016 / j.jhep.2015.04.006.

9. Bedossa P., Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2003; 38: 1449–1457. DOI: 10.1016 / j.jhep.2003.09.022.

10. Regev A., Berho M., Jeffers L.J. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97: 2614–2618.

11. Poynard T., Ingiliz P., Elkrief L. et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PloS one*. 2008; 3: 3857. DOI: 10.1371/journal.pone.0003857.

12. Reitsma J. B., Rutjes A.W.S., Khan K.S. et al. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009; 62: 797–806.

13. Poynard T., Munteanu M., Luckina E. et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: Applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *Journal of Hepatology*. 2013; 58: 928–935.

14. Poynard T., de Ledinghen V., Zarski J.P. et al. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A step toward the truth in the absence of a gold standard. *Journal of hepatology*. 2012; 56: 541–548.

15. Fernandes F.F., Perazzo H., Andrade L.E. et al. Latent Class Analysis of Noninvasive Methods and Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: An Approach without a Gold Standard. *BioMed Research International*. 2017. article ID8252980. – 8 p. DOI: 10.1155/2017/8252980.

16. Фибротесты (оценка фиброза по анализам крови) Test Forns <http://hepato.com/152009.pdf>.

17. Фибротесты (оценка фиброза по анализам крови) Test APRI [http://www.natap.org/2006/HCV/020806\\_04.htm](http://www.natap.org/2006/HCV/020806_04.htm).

18. Фибротесты (оценка фиброза по анализам крови) Test MDA [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=16478676&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16478676&dopt=Abstract).

19. Фибротесты (оценка фиброза по анализам крови) Test Fib-4 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=16729309&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16729309&dopt=Abstract).

20. Мозговой С.И. и др. Российский пересмотр международной классификации хронического гастрита: оценка нового диагностического подхода методами капта-статистики // Омский научный вестник. 2010. № 1. С. 84–88. [Mozgovoï S.I. et al. Russian Revision of the International Classification of Chronic Gastritis: Assessment of the New Diagnostic Approach by Kappa Statistics. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2010; 1: 84–88. (In Russ.)]

21. Haseltine E.L., Penney M.S., George S., Kieffer T.L. Successful treatment with telaprevir-based regimens for

chronic hepatitis C results in significant improvements to serum markers of liver fibrosis. *J. Viral Hepat.* 2015; 22: 701–707. DOI: 10.1111/jvh.12382.

22. Martin J., Khatri G., Gopal P., Singal A.G. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60: 1841–1847. DOI: 10.1007/s10620-015-3531-1.

УДК 616.98:579.841.93

DOI 10.24412/2220-2021-3-77-81

## ПОЛУЧЕНИЕ ГИБРИДОМ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К СТАФИЛОКОККОВЫМ ЭНТЕРОТОКСИНАМ А И В

Куклина Г.В., Ипатов С.С., Еремкин А.В., Подволоцкий А.Н., Горшков А.С.

Филиал ФГБУ «48-й Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Киров, Россия (610000, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119), e-mail: 23527@mil.ru

Целью работы являлось получение гибридом, продуцирующих моноклональные антитела к стафилококковым энтеротоксинам А и В. В работе использованы: энтеротоксигенные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 13565 и ATCC 14458; препараты стафилококковых энтеротоксинов А и В; мыши линии BALB/c; клетки миеломной опухоли SP2/0-Ag14 (ATCC®CRL-1581™). Слияние спленоцитов иммунных мышей и клеток миеломной опухоли проводили по методике G.Kohler и C.Milstein в модификации De St. Fazekas и D. Scheidegger. Гибридные клеточные линии, продуцирующие специфические моноклональные антитела, клонировали методом лимитирующих разведений. Ростové и секреторные свойства гибридом изучались при культивировании *in vitro* и *in vivo*. Исследование специфической активности иммунных сывороток, культуральных и асцитических жидкостей гибридом, а также оценку диагностических свойств моноклональных антител проводили методом иммуноферментного анализа. В результате исследований получены гибридомы, продуцирующие моноклональные антитела к стафилококковым энтеротоксинам А и В. Исследованы диагностические свойства моноклональных антител. Установлено, что различные комбинации моноклональных антител, используемых для иммобилизации на твердой фазе и для синтеза иммунопероксидазных конъюгатов, позволяют в сэндвич-иммуноферментном анализе специфически выявлять стафилококковые энтеротоксины в концентрации 0,5 нг/мл и более.

Ключевые слова: стафилококковые энтеротоксины, моноклональные антитела, иммуноферментный анализ.

## OBTAINING HYBRIDOMAS PRODUCING MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST STAPHYLOCOCCAL ENTEROTOXINS A AND B

Kuklina G.V., Ipatov S.S., Eremkin A.V., Podvolotsky A.N., Gorshkov A.S.

Affiliated Branch of the Federal State Budgetary Institution «48<sup>th</sup> Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation (610000, Kirov, Oktyabrsky Ave., 119), e-mail: 23527@mil.ru

The objective of the study was to obtain hybridomas producing specific monoclonal antibodies against staphylococcal enterotoxins A and B. Enterotoxigenic strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 13565 and ATCC 14458, staphylococcal enterotoxins A and B, BALB/c mice and SP2/0-Ag14 (ATCC®CRL-1581™) myeloma cells were used in the research. Splenocytes of immune mice and myeloma cells were fused according to G. Kohler and C. Milstein method modified by De St. Fazekas and D. Scheidegger. Hybrid cell lines producing specific monoclonal antibodies were cloned by limited dilution method. Growth and secretory characteristics of hybridomas were studied during the *in vitro* and *in vivo* cultivation. Specific activity of immune sera, cultural and ascitic fluids and assessment of diagnostic properties of monoclonal antibodies were studied by ELISA. Hybridomas producing monoclonal antibodies against staphylococcal enterotoxins A and B were obtained as a result of the study. Diagnostic properties of monoclonal antibodies were studied. Different combinations of monoclonal antibodies used as capture and enzyme-labeled antibody are able to detect 0,5 ng/ml of staphylococcal enterotoxins in «sandwich»-ELISA.

Keywords: staphylococcal enterotoxins, monoclonal antibodies, enzyme linked immunosorbent assay.

### Введение

Стафилококковые энтеротоксины (SE) входят в семейство, включающее более 20 экзотоксинов, и

являются одной из самых распространенных причин пищевых отравлений в мире. Продуцентами являются энтеротоксигенные штаммы *Staphylococcus aureus*

(*S. aureus*). Патогенные стафилококки продуцируют 6 типов энтеротоксинов: А, В, С, D, Е, F. SEF также известен как токсин синдрома токсического шока. Отравления стафилококковыми энтеротоксинами чаще всего ассоциированы с потреблением контаминированных патогенами пищевых продуктов [1, 2]. Случаи стафилококковых отравлений носят спорадический характер и, как правило, связаны с пунктами общественного питания, на которых нарушаются санитарные нормы хранения и приготовления пищевых продуктов, а также не осуществляется надлежащий контроль за состоянием здоровья рабочего персонала [3, 4]. Стафилококковые энтеротоксины токсичны для человека даже в незначительных количествах. Они способны вызывать рвоту, симптом гастроэнтеритов при однократном поступлении в дозе 0,004 мкг/кг, доза 0,02 мкг/кг может оказаться летальной [1, 2].

По своей природе стафилококковые энтеротоксины являются простыми пептидами с молекулярной массой от 24 до 30 кДа [5]. Все они термостабильны (выдерживают кипячение в течение 30 минут), устойчивы к воздействию пищеварительных ферментов и сохраняют свои свойства в диапазоне рН от 4,5 до 10 [1].

При изучении стафилококковых пищевых отравлений для специфического выявления энтеротоксина и его продуцентов широко используют иммунологические методы [6, 7–9]. Современные подходы к разработке иммунологических средств идентификации патогенов базируются на использовании моноклональных антител заданной специфичности. В зарубежных литературных источниках приводятся работы по получению гибридом, продуцирующих моноклональные антитела к стафилококковым энтеротоксинам [8, 10, 11]. В России на данный момент перечень проводимых работ в этом направлении крайне ограничен.

Учитывая вышеизложенное, а также тот факт, что среди стафилококковых энтеротоксинов наиболее значимыми являются энтеротоксины А и В, на долю которых приходится более 80% пищевых отравлений, целью наших исследований стало получение гибридом, продуцирующих моноклональные антитела к стафилококковым энтеротоксинам А и В, и оценка их диагностических свойств.

### Материал и методы

В работе использовали микробные культуры из Государственной коллекции микроорганизмов филиала ФГБУ «48-й ЦНИИ» Минобороны России (г. Киров). Работы с микроорганизмами проводились в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». Микробные культуры *S. aureus* штаммов ATCC 13565 и ATCC 14458 выращивали на мясопептонном б-льоне с 6,5 % натрия хлорида при 37 °С в течение 20 часов. Накопленные энтеротоксины в среде контролировали иммуноферментным методом с использованием тест-системы RIDASCREEN® SET A, B, C, D, E (R-Biopharm AG). Для получения препаратов стафилококковых энтеротоксинов А и В использовали рекомбинантные штаммы *Escherichia coli*. Микробные клетки выращивали на жидкой питательной среде LB с добавлением изопропил-бета-D-тиогалактопиранозиды при 37 °С в течение 24 часов, а затем осаждали центрифугировани-

ем. Экстракцию токсинов из клеток проводили раствором сульфата полимиксина В в концентрации 2 мг/мл в течение одного часа при 37 °С. Клеточные лизаты осветляли центрифугированием. Концентрирование токсинов велось в центрифужных ультрафильтрах Amicon Ultra-15, 10 кДа (Millipore). Очистку токсинов выполняли методом гель-фильтрации с использованием системы ActaPrime Plus (GE Healthcare) на колонке 16/90 с сефакилом S-200 HR (1 мл/мин., 0,05 М трис-НСl буфер с 0,15 М NaCl, рН 7,2). Электрофоретический анализ белков проводили в 10%-ном полиакриламидном геле по методу Лэммли [12]. Общую количественную оценку белка осуществляли по методу Лоури [13].

В опытах по гибридизации использовали мышей линии BALB/c обоего пола массой 18–20 г, полученных из питомника «Пушино» (Московская обл.). Работы с лабораторными животными проводили в соответствии с международными этическими нормами, законодательством Российской Федерации и нормативными документами учреждения.

Определение титров специфических антител в сыворотках крови иммунных животных, а также в культуральных и асцитических жидкостях выполнялось методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) [14]. Для этого в лунках планшетов Nunc Maxisorp (ThermoScientific) сорбировали препараты стафилококковых энтеротоксинов в концентрации 10 мкг/мл и после блокировки мест неспецифического связывания 1%-ным раствором BSA (Sigma-Aldrich) инкубировали с последовательными двукратными разведениями исследуемого материала. После отмывки несвязавшихся компонентов в лунки добавляли антивидовой конъюгат к иммуноглобулинам G мыши (Sigma-Aldrich) в разведении 1:100. Образовавшиеся иммунные комплексы визуализировали при помощи смеси субстрата с хромогеном (ортофенилендиамин (Sigma-Aldrich)). Учет результатов проводили инструментальной фотометрией реакционной смеси при длине волны 492 нм. Результат анализа считали положительным в том случае, если оптическая плотность (ОП) реакционной смеси исследуемого материала в два раза превышала величину ОП отрицательного контрольного образца.

Выделение иммуноглобулинов из асцитических жидкостей осуществлялось путем осаждения насыщенным раствором сульфата аммония (Thermo) в объемном соотношении 1:1 при 22 °С в течение 30 мин. Преципитаты осаждали центрифугированием и диализовали против 0,1 М фосфатного буферного раствора (ФБР) с рН 7,5. Окончательную очистку антител проводили методом ионообменной хроматографии с использованием системы «ActaPrime Plus» на колонке «HiPrep DEAE FF 16/10» (3 мл/мин, посадочный буферный раствор – 0,05 М ФБР с рН 7,5, градиентная элюция – повышением концентрации ФБР от 0,1 до 0,5 М). Изотип иммуноглобулинов определяли с помощью набора IsoQuick (Sigma-Aldrich) по прилагаемой фирмой-изготовителем инструкции.

Исследование диагностических свойств моноклональных антител (МКАТ) при выявлении стафилококковых энтеротоксинов А и В осуществляли в сэндвич-варианте твердофазного ИФА [14]. Для этого были синтезированы конъюгаты МКАТ с пероксидазой хрена (Sigma-Aldrich) по методике, предложенной P. Nakane [15]. Рабочее разведение конъюгатов определяли методом шахматного титрования [14]. При

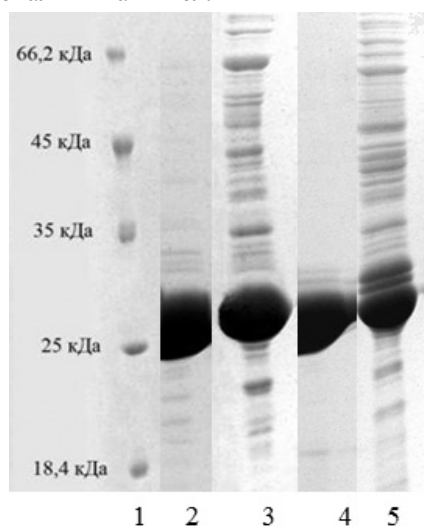


проведении анализа выполняли двукратное титрование препаратов стафилококковых энтеротоксинов в лунках планшета с предварительно сорбированными МКАТ в концентрации 20 мкг/мл. После отмывки несвязавшихся компонентов в лунки добавляли синтезированные конъюгаты в рабочем разведении. Образовавшиеся иммунные комплексы визуализировали при помощи смеси субстрата с хромогеном (ортофенилендиамин). Результаты учитывали с помощью инструментальной фотометрии реакционной смеси при длине волны 492 нм. Результаты анализа принимали к учету в том случае, если ОП реакционной смеси в лунках с исследуемыми пробами в два раза превышала величину порогового значения ОП конъюгата в условиях отсутствия аналита в пробе.

Проверку специфичности МКАТ осуществляли определением перекрестной реактивности со стандартными энтеротоксинами А, В, С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, D, E (Serva) в концентрации 1 мкг/мл и токсином синдрома токсического шока TSST (получен в филиале ФГБУ «48-й ЦНИИ» Минобороны России (г. Киров)) в концентрации 10 мкг/мл. Исследование проводили иммуноферментным методом (сэндвич-вариант).

### Результаты и их обсуждение

Гель-фильтрация на сефакиле, примененная для очистки стафилококковых энтеротоксинов, позволила выделить гомогенные препараты энтеротоксинов, освобожденные от балластных компонентов на 95% по отношению к исходным культуральным материалам. На электрофореграмме визуализировались искомые энтеротоксины с молекулярной массой 24–29 кДа (рис. 1). Очищенные препараты энтеротоксинов А и В характеризовались содержанием белка 4,5 мг/мл и 3,1 мг/мл. Препараты энтеротоксинов были использованы в качестве антигенов для иммунизации животных и в качестве контрольных препаратов при исследовании диагностических свойств моноклональных антител.



Дорожка 1. Маркеры молекулярных масс.  
Дорожка 2. Образец SEА после гель-фильтрации.  
Дорожка 3. Исходный культуральный материал SEА.  
Дорожка 4. Образец SEВ после гель-фильтрации.  
Дорожка 5. Исходный культуральный материал SEВ.

Рис. 1. Электрофореграмма препаратов стафилококковых энтеротоксинов.  
Окраска Кумасси R-250

Иммунизацию отобранной группы животных препаратами SEА и SEВ проводили в два цикла с интервалом 21 сутки. Каждый цикл включал трехкратное подкожное введение антигенного препарата с гелем гидроксида алюминия в дозах 10, 20 и 40 мкг на животное с интервалом между инъекциями 5 суток. При анализе иммунного ответа мышей минимальная активность антител к энтеротоксинам в ИФА соответствовала титру 1:32 000, максимальная – 1:128 000. Животных с наибольшим уровнем сероконверсии использовали в качестве источника иммунных спленоцитов в опытах по гибридизации. За четыре дня до проведения гибридизации отобранным животным проводили бустерную иммунизацию путем внутрибрюшинного введения энтеротоксина в дозе 40 мкг в 0,9%-ном растворе натрия хлорида.

В ходе исследований по получению гибридом, продуцирующих МКАТ к антигенам SEА и SEВ, было выполнено четыре эксперимента по гибридизации спленоцитов иммунных мышей и клеток миеломной опухоли SP2/0-Ag14. Для проведения слияния была использована методика, предложенная G. Kohler и C. Milstein [16] в модификации De St. Fazekas и D. Scheidegger [17] с использованием 50%-ного раствора полиэтиленгликоля с молекулярной массой 1450. Продукты слияния культивировали в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) с 20%-ной фетальной телячьей сыворотки (Thermo Scientific) в 96-луночных культуральных планшетах с фидерным слоем перитонеальных макрофагов мышей линии Balb/c. Культивирование осуществляли в увлажненном CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С и 5%-ном содержании CO<sub>2</sub>. С целью селекции гибридных клеток в среду добавляли однократный раствор гипоксантина-аминоптерина-тимидина (Sigma-Aldrich). После 10 суток культивирования селекционную среду заменяли на более щадящую с 2 мМ гипоксантина и 2 мМ тимидина (Sigma-Aldrich), а после 20 суток культуры поддерживали на среде RPMI-1640 с 10% фетальной телячьей сыворотки без селекционных добавок. Ежедневно проводили визуальный контроль морфофункционального состояния клеток с использованием инвертированного микроскопа. С момента появления колоний гибридных клеток на 10–14-е сутки выполняли их исследование на синтез специфических антител. Популяции гибридных клеток, культуральные жидкости которых по результатам трех тестирований обеспечили стабильно высокий аналитический сигнал в ИФА, были использованы в опытах по клонированию. Клонирование культур гибридных клеток проводили методом лимитирующих разведений из расчета одна клетка на лунку. Клонирование повторяли не менее двух раз, отбирая на каждой стадии клоны с наибольшей пролиферативной активностью и устойчивым синтезом специфических антител.

В результате гибридизаций, селекций и последующих клонирований отобрано 8 гибридом: 326G2C1, 328F8F5, 329A11F6, 329D9B3 – гибридомы, продуцирующие МКАТ к SEА; 332H5E5, 333G5A4, 357A8C1, 357E10E9 – гибридомы, продуцирующие МКАТ к SEВ. Гибридные клетки были размножены *in vitro*, криоконсервированы и заложены на хранение в сосуд Дьюара с жидким азотом.

Для изучения ростовых свойств гибридные клетки засеивали в культуральные флаконы T25 (TPP) в концентрации 200 тыс. клеток в 1 мл. Культивирование осуществляли в среде RPMI-1640 с 10% феталь-

ной телячьей сыворотки в течение четырех суток. При одинаковой посевной концентрации наибольшее число жизнеспособных клеток на четвертые сутки культивирования отмечено у гибридом 329A11F6, 329D9B3, 333G5A4, 357A8C1, 357E10E9, для которых этот показатель составил 1 млн клеток в 1 мл и более. В то время как у гибридом 326G2C1, 328F8F5, 332H5E5 их количество не превышало 800 тыс. клеток в 1 мл.

Для исследования секреторных свойств гибридом использовали их культуральные и асцитические жидкости. Культуральные жидкости получали от гибридных культур в логарифмической фазе роста, когда уровень продукции антител максимальный. Для получения асцитических жидкостей в брюшную полость мышей линии BALB/c вводили гибридные клетки в дозе 2 млн. Отбор перитонеального экссудата производили на 15–20-е сутки в соответствии со скоростью развития каждой отдельной асцитной опухоли. При исследовании методом ИФА титры МКАТ в культуральных жидкостях гибридом находились в диапазоне от 1:625 до 1:5000. Важным моментом являются высокие титры антител в асцитических жидкостях (от 1:625 000 до 1:5 000 000), что позволит использовать их для масштабного получения МКАТ.

Все гибридомы характеризовались 100%-ной прививаемостью клеток при внутрибрюшинном введении мышам-реципиентам. По результатам изотипирования все гибридомы продуцировали иммуноглобулины субкласса G1.

Исследование диагностических свойств МКАТ к стафилококковому энтеротоксину проводили в сэндвич-ИФА с использованием различных комбинаций доступных антител, когда одно из них иммобилизовали на твердой фазе, а другое метили детектирующим агентом. По результатам данного эксперимента определено, что минимальная выявляемая концентрация SEA для различных комбинаций МКАТ составила от 0,5 до 128 нг/мл, минимальная выявляемая концентрация SEB – от 0,5 до 64 нг/мл. Следует отметить, что результат анализа был отрицательным («-») при использовании комбинаций одноименных антител из-за их конкуренции за один и тот же участок связывания (эпитоп) антигена. При исследовании энтеротоксигенной активности *S. aureus* титр культуральной жидкости штамма ATCC 13565 находился в диапазоне от 1:5000 до 1:160 000, титр культуральной жидкости штамма ATCC 14458 – от 1:40 000 до 1:320 000 (табл. 1, 2).

Таблица 1

**Диагностические свойства моноклональных антител к стафилококковому энтеротоксину А в иммуноферментном анализе**

МКАТ, иммобилизованные на твердой фазе	МКАТ, конъюгированные с пероксидазой хрена	Минимальная выявляемая концентрация SEA, нг/мл (медиана, n=5)	Титр культуральной жидкости <i>S. aureus</i> ATCC 13565 (медиана, n=5)
326G2C1	326G2C1	-	-
	328F8F5	1,0	1:80000
	329A11F6	128,0	1:5000
	329D9B3	1,0	1:80000
328F8F5	326G2C1	2,0	1:80000
	329A11F6	0,5	1:160000
	328F8F5	-	-
	329D9B3	1,0	1:160000
329A11F6	326G2C1	128,0	1:5000
	328F8F5	0,5	1:160000
	329A11F6	-	-
	329D9B3	1,0	1:80000
329D9B3	326G2C1	2,0	1:80000
	328F8F5	1,0	1:160000
	329A11F6	2,0	1:80000
	329D9B3	-	-

Таблица 2

**Диагностические свойства моноклональных антител к стафилококковому энтеротоксину В в иммуноферментном анализе**

МКАТ, иммобилизованные на твердой фазе	МКАТ, конъюгированные с пероксидазой хрена	Минимальная выявляемая концентрация SEB, нг/мл (медиана, n=5)	Титр культуральной жидкости <i>S. aureus</i> ATCC 14458 (медиана, n=5)
332H5E5	332H5E5	-	-
	333G5A4	4,0	1:160000
	357A8C1	64,0	1:40000
	357E10E9	4,0	1:160000

333G5A4	332H5E5	16,0	1:80000
	333G5A4	-	-
	357A8C1	1,0	1:320000
	357E10E9	1,0	1:320000
357A8C1	332H5E5	64,0	1:40000
	333G5A4	1,0	1:320000
	357A8C1	-	-
	357E10E9	0,5	1:320000
357E10E9	332H5E5	8,0	1:80000
	333G5A4	1,0	1:320000
	357A8C1	0,5	1:320000
	357E10E9	-	-

Изучение специфичности МКАТ показало отсутствие кросс-реактивности МКАТ при исследовании стандартных стафилококковых энтеротоксинов А, В, С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, D, E и TSST. Исключение составляют МКАТ к стафилококковому энтеротоксину А, которые взаимодействуют с энтеротоксином E, что вполне возможно ввиду высокой гомологии SEA и SEE [10].

#### Выводы

1. Получены гибридомы, продуцирующие специфические моноклональные антитела к стафилококковым энтеротоксинам А и В.

2. Применение моноклональных антител в иммуноферментном анализе позволяет выявлять стафилококковых энтеротоксинов А и В в концентрации 0,5 нг/мл и более, а также идентификацию энтеротоксигенных штаммов *S. aureus*.

3. Гибридомы-продуценты можно использовать как стабильный источник получения моноклональных антител при производстве иммунодиагностических препаратов.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: Спец. лит., 2012. 5-е изд. 760 с. [Korotyayev A.I., Babichev S.A.. Meditsinskaya mikrobiologiya, immunologiya i virusologiya. St. Petersburg: Spets. lit.; 2012. 5-th ed. 760 p. (In Russ.)]

2. Gill D.M. Bacterial Toxins: a Table of Lethal Amounts. *Microbiol. Rev.* 1982; 46: 86–94.

3. Ercoli L., Gallina S., Nia Y. Investigation of a Staphylococcal Food Poisoning Outbreak from a Chantilly Cream Dessert, in Umbria (Italy). *Foodborne Pathogens and Disease.* 2017; 14 (7). DOI: 10.1089/FPD.2016.2267.

4. Mossong J., Decruyenaere F., Moris G. Investigation of a staphylococcal food poisoning outbreak combining case-control, traditional typing and whole genome sequencing methods, Luxembourg, June 2014. *Euro Surveill.* 2015; 20 (45). pii=30059. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30059>.

5. Atanassova V., Meindl A., Ring C. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal Enterotoxins in Raw Pork and Uncooked Smoked Ham a Comparison of Classical Culturing Detection and RFLP-PCR. *Int. J. Food Microbiol.* 2001;68:105-113.

6. МУК 4.2.2429-08. Методические указания «Метод определения стафилококковых энтеротоксинов в пищевых

продуктах». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008 [Guidelines 4.2.2429-08. «Metod opredeleniya stafilokokkovykh enterotoksinov v pishchevykh produktakh». М.: Federal'nyi tsentr gigeny i epidemiologii Rosпотреbnadzora; 2008. (In Russ.)]

7. МУК 4.2.2879-11. Методические указания «Методы определения стафилококковых энтеротоксинов в пищевых продуктах. Дополнения и изменения 1 к МУК 4.2.2429-08». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011 [Guidelines 4.2.2879-11. «Metody opredeleniya stafilokokkovykh enterotoksinov v pishchevykh produktakh. Dopolneniya i izmeneniya 1 k MUK 4.2.2429-08». М.: Federal'nyi tsentr gigeny i epidemiologii Rosпотреbnadzora; 2011. (In Russ.)]

8. Kuang H., Wang W., Xu L. Monoclonal Antibody-Based Sandwich ELISA for Detection of Staphylococcal Enterotoxin A. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013; 10: 1598-1608.

9. Ozanich R.M., Bartholomew R.A., Bruckner-Lea C.J., Hess B.M., Arce J.S., Cardamone H.C. Biodetection Technologies for First Responders: 2015 Edition. Washington 99352: Pacific Northwest National Laboratory Richland. 2015.

10. Liang B., Zhang Y., Liu A. Production of Monoclonal Antibody by Simultaneous Immunization of Staphylococcal Enterotoxin A and B // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2011; 164: 831–840.

11. Varshney A.K., Wang X., Cook E. Generation. Characterization and Epitope Mapping of Neutralizing and Protective Monoclonal Antibodies against Staphylococcal Enterotoxin B-induced Lethal Shock. *The Journal of Biological Chemistry.* 2011; 286 (11): 9737–9747.

12. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T. 4. *Nature.* 1970. 227 (5259): 680–685.

13. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 93 (1): 265–275.

14. Антитела. Методы. Пер. с англ. / Под ред. Д. Кэтти. М.: Мир, 1991. 287 с., ил. [Ketty D., editor. Antitela. Metody. Transl. from Engl. Moscow: Mir; 1991. 287 p. (In Russ.)]

15. Nakane P.K., Kawaoi A. Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugation. *J. Histochem. Cytochem.* 1974; 22 (12): 1084–1091.

16. Kohler G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975; 256 (5517): 495–499.

17. Fazekas De St., Groth S., Scheidegger D. Production of monoclonal antibodies: strategy and tactics. *J. Immunol. Meth.* 1980; 35: 1–21.

## ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ С ОПТИМАЛЬНЫМ И ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Спицин А.П., Железнова А.Д., Кушкова Н.Е.

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

Цель исследования – выявить особенности центральной и церебральной гемодинамики у студентов с оптимальным и повышенным нормальным артериальным давлением. Провести анализ корреляционных связей параметров РЭГ и гемодинамики. В исследовании приняли участие здоровые студенты медицинского вуза в возрасте от 17 до 22 лет (N=32). Для оценки церебральной гемодинамики использовали диагностический комплекс «Рео-Спектр-2» (компания «Нейрософт», г. Иваново). При регистрации РЭГ использовали окципито-мастоидальные отведения (ОМ) слева и справа, информирующие об уровне кровоснабжения в бассейне позвоночных артерий. Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием аналитического пакета Statistica, 10.0. У лиц с повышенным нормальным артериальным давлением наблюдается значимое снижение объемного кровенаполнения мозга, что проявляется в более низких значениях реографического индекса. При повышенном АД также наблюдалось снижение скорости быстрого наполнения сосудов как справа, так и слева, вероятно, из-за повышения тонуса артерий ( $1,75 \pm 0,13$  Ом/с и  $1,33 \pm 0,11$  Ом/с соответственно;  $p=0,027$ ). Установлены различия в группах сравнения по показателям пульсового кровенаполнения, тонуса артериол и прекапилляров, спазма сосудов и венозного оттока в зависимости от уровня давления. У лиц с повышенным артериальным давлением наблюдается значимое снижение объемного кровенаполнения мозга, что проявляется в более низких значениях реографического индекса и максимальной скорости быстрого кровенаполнения сосудов.

Ключевые слова: реоэнцефалография, кровообращение головного мозга, студенты.

## FEATURES OF CEREBRAL AND SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN STUDENTS WITH NORMAL AND ELEVATED BLOOD PRESSURE

Spitsin A.P., Zheleznova A.D., Kushkova N.E.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

The aims of this research are, firstly, to reveal the features of central and cerebral hemodynamics in students with optimal and elevated orthoarteriotony; and, secondly, to analyse cross-correlated associations of parameters of reoencephalography and hemodynamics. Medical students aged 17 – 22 y.o. took part in the study (n=32). The cerebral hemodynamics was evaluated by means of the diagnostic device Reo-Spectre-2 (Neurosoft Company, Ivanovo). When registering REG occipito mastoid leads (OM) on the left and right were used to display the level of blood supply within vertebral arteries. Statistical analysis of the results of the study was carried out using the analytical package Statistica, 10.0. Persons with elevated orthoarteriotony have a meaningful decrease of the cerebral blood supply revealing in lower REG indexes. In persons with elevated BP lower speed parameters of arterial blood flow in brain arteries were noted, both on the right and left sides, probably due to the increase of the vascular tone ( $1,75 \pm 0,13$  Ohm/sec and  $1,33 \pm 0,11$  Ohm/sec accordingly;  $p=0,027$ ). Differences were established in comparison groups in terms of the pulse, arteriole and precapillary tones, vascular spasm and venous return, depending on the level of blood pressure. In individuals with high blood pressure there is a significant decrease in the volume of cerebral blood supply, which is manifested in the lower reographical indexes and maximum rate of rapid vascular blood-filling.

Keywords: reoencephalography (REG), cerebral circulation, students.

### Введение

В последние годы при дифференциации системы образования в лицеях, гимназиях, вузах происходит усложнение программ обучения с использованием новых информационных технологий, которые предъявляют высокие требования к адапционным возможностям организма в целом, и прежде всего к ЦНС, как центральному звену адаптации [1, 2]. В то же время у лиц молодого возраста часто наблюдаются ангиодистонические нарушения, которые приводят к головным болям, нарушению памяти, внимания, работоспособности [3, 4]. В настоящее время нарушения

мозгового кровообращения у лиц молодого возраста не являются редкостью [5]. Нарушения гемодинамики в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) широко распространены и составляют 25–30% всех случаев нарушений мозгового кровообращения [6, 7].

Одним из основных методов исследования мозгового кровообращения по-прежнему остается реоэнцефалография (РЭГ) [8]. Кроме того, оценку РЭГ нельзя отделять от оценки системной гемодинамики организма.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей церебральной гемодинамики в

зависимости от уровня артериального давления у лиц молодого возраста.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие практически здоровые испытуемые в возрасте от 17 до 22 лет – студенты Кировского медицинского университета (n=32). На всех этапах работы соблюдены этические принципы проведения исследований с участием человека. Легитимность исследования подтверждена решениями Локального этического комитета Кировского ГМУ Минздрава России. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием физиологического обследования, получено информированное согласие на него. Антропометрическое обследование включало измерение роста и массы тела. Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД соответственно) и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерены с помощью автоматического тонометра «Омрон» 7051Г (Япония). По уровню систолического артериального давления (САД) все студенты были разделены на две группы. В первую группу вошли лица, у которых САД не превышало 120 мм рт. ст. (оптимальное артериальное давление), а во вторую группу вошли лица с повышенным нормальным систолическим артериальным давлением (свыше 120 мм рт. ст.). Традиционными расчетными методами определяли МОК, УОК, СИ, ОПСС. Среднее гемодинамическое артериальное давление (СрГД, мм рт. ст.) определяли по формуле  $СрГД = АДД + (ПД/3)$ . СрГД отражает уровень централизации регуляторных механизмов системы кровообращения, все временные значения давления в период одного сердечного цикла. Значение удельного сосудистого сопротивления (УПСС) рассчитывали по формуле Пуазейля:  $[(АДД + 1/3 ПД) \times 1330 \times 60] / МО$ , где 1333 – коэффициент перевода в дин, 60 – число секунд в минуте.

Для изучения церебральной гемодинамики пользовались стандартным оборудованием и аппаратно-программным обеспечением ООО «Нейро-софт»: «Рео-Спектр». При регистрации РЭГ использовали окципито-мастоидальные отведения (ОМ) слева и справа, информирующие об уровне кровоснабжения в бассейне позвоночных артерий. Вычисляли следующие показатели: реографический индекс – отношение амплитуды реографической волны к величине калибровочного сигнала (у.е.); АЧП – ам-

плитудно-частотный показатель, характеризующий артериальный приток в изученных отделах головного мозга (у.е.);  $V_{\max}$  – максимальная скорость быстрого наполнения, несет важную информацию о тоне крупных артерий (Ом/сек.);  $V_{\text{ср}}$  – отражает тонус средних и мелких артерий (Ом/сек.); ДИК – ди-кротический индекс-отношение амплитуды волны на уровне инцизуры к максимальной амплитуде (в процентах), характеризует тонус сосудов малого калибра (%); ДИА – диастолический индекс – отношение амплитуды волны на уровне диастолической волны к максимальной амплитуде волны, отражает состояние оттока крови из артерий в вены (%); ПВО – показатель состояния оттока крови из полости черепа в сердце (%).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием компьютерных пакетов Excel и Statistica Advanced 10 for Windows RU. Так как полученные данные подчинялись закону нормального распределения согласно критерию Колмогорова – Смирнова, они были представлены в формате  $(M \pm m)$ , где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней, а при сравнении 2 независимых групп использовался критерий Стьюдента (t-test). Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

В результате проведенного исследования установлены различия в группах сравнения по показателям пульсового кровенаполнения и венозного оттока. Средний уровень артериального давления в контрольной группе (оптимальное АД) составил  $110,3 \pm 2,12$  мм. рт. ст. В группе с повышенным АД –  $135,2 \pm 2,12$  мм. рт. ст. Диастолическое артериальное давление составляло  $67,0 \pm 1,19$  мм. рт. ст. и  $80,6 \pm 2,12$  мм рт. ст. соответственно. По величине ударного объема крови и минутного объема крови они значительно не различались (табл.). Распределение значений реографического индекса (РИ) в группах свидетельствует о снижении объемного кровенаполнения в бассейне позвоночных артерий (отведение ОМ) у лиц с повышенным АД (табл.). Так реографический индекс (РИ) у лиц с оптимальным АД справа достигал в среднем  $1,37 \pm 0,14$  у.е., в то время как у лиц с повышенным нормальным АД достигал только  $0,99 \pm 0,08$  у.е. ( $p = 0,025$ ).

Таблица

**Показатели центральной гемодинамики и реоэнцефалографии (РЭГ) у студентов с оптимальным и высоким нормальным артериальным давлением ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группы		p*
	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=18)	
АДС, мм рт. ст.	110,3±2,12	135,2±2,72	0,0001
АДД, мм рт. ст.	67,1±1,19	80,6±2,12	0,0008
УО, мл	69,9±1,18	66,47±2,44	0,14
МОК, мл/мин.	4907,1±239,5	5273,4±254,9	0,37
УПСС, дин×см <sup>-5</sup>	25,65±0,89	32,21±2,84	0,059
РИ ОМs, у.е.	1,22±0,1	0,92±0,070	0,018
РИ ОМd, у.е.	1,37±0,14	0,99±0,08	0,025
$V_{\max}$ ОМs, Ом/сек	1,75±0,13	1,33±0,11	0,025
$V_{\max}$ ОМd, Ом/сек	2,02±0,20	1,46±0,13	0,027
ДИК ОМs, %	71,14±2,98	72,14±4,05	0,85

ДИК Omd, %	70,25±3,55	79,23±3,51	0,21
ДИА Oms, %	75,71±2,54	75,89±3,51	0,97
ДИА Omd, %	74,14±3,18	78,20±4,05	0,47
ПВО Oms, %	14,79±3,15	17,39±2,55	0,53
ПВО Omd, %	15,57±2,45	18,00±2,72	0,53

*Примечание: АДС – артериальное давление систолическое; АДД – артериальное давление диастолическое; УО – ударный объем крови; МОК – минутный объем крови; УПСС – удельное периферическое сопротивление сосудов; РИ – реографический индекс; V<sub>макс.</sub> – максимальная скорость быстрого наполнения, ДИК – дикротический индекс – отношение амплитуды волны на уровне инцизуры к максимальной амплитуде (в процентах); ДИА – диастолический индекс – отношение амплитуды волны на уровне диастолической волны к максимальной амплитуде волны; ПВО – показатель состояния оттока крови из полости черепа в сердце; n – количество испытуемых; p – различия между группами.*

Обращала внимание выраженная асимметрия РИ в области вертебро-базиллярного бассейна у лиц с высоким нормальным АД (группа 2). В группе с оптимальным АД (группа 1) асимметрия составляла 12,29%, что находится в физиологических пределах, а у лиц с повышенным артериальным давлением – 34,4%. У лиц с повышенным АД также наблюдалось снижение скорости быстрого наполнения сосудов как справа, так и слева, вероятно, из-за повышения тонуса артерий (1,75±0,13 Ом/с и 1,33±0,11 Ом/с соответственно; p=0,027). Действительно, удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) у лиц с повышенным АД было значительно больше по сравнению с лицами с оптимальным артериальным давлением (32,21±2,84 дин × с<sup>-1</sup> × см<sup>-5</sup> против 25,65±0,89 дин × с<sup>-1</sup> × см<sup>-5</sup>). Исходно высокие значения дикротического индекса у испытуемых в обеих группах свидетельствуют об устойчивости артериального давления на уровне прекапилляров (табл.). Кроме того, для данной области характерно незначительное затруднение венозного оттока, о чем свидетельствуют показатели ВО у испытуемых обеих групп. Индекс венозного оттока (ПВО) в области вертебро-базиллярного бассейна также значимо не отличался и находился в пределах физиологической нормы как у лиц с оптимальным, так и с повышенным АД (табл.).

### Обсуждение результатов исследования

Результаты сравнительного анализа показателей РЭГ у студентов в зависимости от уровня артериального давления указывают на снижение объемного кровенаполнения мозга у лиц с повышенным АД в бассейне позвоночных артерий. Такие изменения могут быть связаны как со структурными, так и с функциональными перестройками крупных сосудов в бассейне позвоночных артерий [9].

Одной из ведущих причин изменений кровоснабжения мозга считается шейный остеохондроз [7]. Причем в современном обществе происходит омоложение остеохондроза шеи [10]. При обследовании представителей разных поколений, имеющих склонность к этому заболеванию, достоверно установлено, что нынешняя молодежь начинает испытывать трудности с позвоночником намного раньше в сравнении с представителями старшего поколения семьи, иногда даже в подростковом периоде [11].

Как свидетельствуют наши данные, у лиц молодого возраста значения РИ, характеризующие объемное пульсовое кровенаполнение, по FM-отведению справа и слева находятся в пределах физиологической нормы, при этом по Oms-отведению у студентов с повышенным АД наблюдается умеренное снижение

кровенаполнения. Считается, что регуляция мозгового кровотока включает широкий спектр механизмов, направленных на поддержание оптимальной оксигенации и питания мозга [12], и характеризуется выраженной автономностью [13]. В то же время в ряде случаев лица даже с артериальной гипотензией, установленной в юношеском возрасте, в зрелом возрасте приобретают гипертензию, начальные этапы развития которой долгое время остаются незамеченными в связи с пограничными значениями АД [14, 15]. Также следует отметить устойчивость дикротического индекса у испытуемых в обеих группах, что свидетельствует об устойчивости артериального давления на уровне прекапилляров, и это можно характеризовать как проявление ауторегуляции мозгового кровообращения.

Результаты нашего исследования согласуются с данными комплексных электро- и реоэнцефалографических исследований при различных видах умственной деятельности у лиц молодого возраста [16, 17].

### Выводы

1. У лиц с повышенным артериальным давлением наблюдается значимое снижение объемного кровенаполнения мозга, что проявляется в более низких значениях реографического индекса и максимальной скорости быстрого кровенаполнения сосудов.
2. Венозный отток (ПВО) умеренно затруднен – явления венозного застоя незначительны как у лиц с нормальным, так и с повышенным АД.
3. В дальнейшем важна разработка комплекса мер по компенсации гипертонических явлений, проявляющихся в виде снижения кровенаполнения в вертебро-базиллярном бассейне, во избежание профессиональной дезадаптации и проведение контроля за состоянием здоровья студентов в динамике.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Федоров В.Н., Гоненко С.В. Вариабельность мозгового кровообращения у студентов в процессе обучения в университете // Международная научно-практическая конференция «Уалихановские чтения – 18». Кокшетау. 2014. Т. 1. С. 364–368. [Fedorov V.N., Gonenko S.V. Variabel'nost' mozgovogo krovoobrashcheniya u studentov v protsesse obucheniya v universitete. (Conference proceedings) Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya

- «Ualikhanovskie chteniya – 18». Kokshetau. 2014; 1: 364–368. (In Russ.)]
2. Музалевская Н.И., Каменская В.Г. Оценка адаптационного ресурса и состояния здоровья старшеклассников методом нелинейной стохастической кардиоинтервалографии // Физиология человека. 2007. Т. 33. № 2. С. 60–68. [Muzalevskaya N.I., Kamenskaya V.G. Assessment of the adaptive resource and health status of high school students by the method of nonlinear stochastic cardiointervalography. *Fiziologiya cheloveka*. 2007; 33 (2): 60–68. (In Russ.)]
  3. Воропай Н.Г., Доронин В.М. Пример воздействия стресса на рост заболеваемости ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии. Вып. 9. Приложение Инсульт. 2003. С. 129. [Voropai N.G., Doronin V.M. An example of the impact of stress on the increase in the incidence of ischemic stroke *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. Issue 9. Prilozhenie Insul't. 2003; 129. (In Russ.)]
  4. Ганнушкина И.В., Конорова И.В., Антелаво А.Л., Вейко Н.Н. Некоторые механизмы эмоционального стресса на течение ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. Выпуск 9. Приложение Инсульт. 2004. С. 128. [Gannushkina I.V., Konorova I.V., Antelava A.L., Vejko N.N. Some mechanisms of emotional stress on the course of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. Issue 9. Prilozhenie Insul't. 2004; 128. (In Russ.)]
  5. Raz N., Rodrigue K.M., Kennedy K.M., Acker J.D. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*. 2007; 21 (2): 149–157.
  6. Чельшева И.А., Герасимова Ю.А., Бунина И.С. Роль нарушений гемодинамики в вертебро-базиллярном бассейне в развитии острых церебральных ишемий // Вестник Ивановской медицинской академии. 2013. Т. 18. № 3. С. 73–74. [Chelysheva I.A., Gerasimova Yu.A., Bunina I.S. The role of hemodynamic disorders in the vertebrobasilar basin in the development of acute cerebral ischemia. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2013; 18 (3): 73–74. (In Russ.)]
  7. Пысин В.Г. Недостаточность кровообращения в вертебробазиллярной системе в сочетании с остеохондрозом шейного отдела позвоночника // Кремлевская медицина. 2001. № 2. С. 76–77. [Pysin V.G. Nedostatochnost' krovoobrashcheniya v vertebrobazilyarnoi sisteme v sochetanii s osteokhondrozom sheinogo otdela pozvonochnika. *Kremlevskaya meditsina*. 2001; 2: 76–77. (In Russ.)]
  8. Ронкин М.А., Иванов Л.Б. Реография в клинической практике. М.: МБН, 1997. 250 с. [Ronkin M.A., Ivanov L.B. Reografiya v klinicheskoi praktike. Moscow: MBN; 1997. 250 p. (In Russ.)]
  9. Ефремова Н.Г. Возрастные особенности сезонных изменений церебральной гемодинамики у здоровых людей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 20 с. [Efremova N.G. Vozrastnye osobennosti sezonnykh izmenenii tserebral'noi gemodinamiki u zdorovykh lyudei [dissertation]. Moscow; 2008. 20 p. (In Russ.)]
  10. Алексеева Н.С. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе и периферические кохлеовестибулярные синдромы // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. №1. С. 20–24. [Alekseeva N.S. Circulatory insufficiency in the vertebral-basilar system and peripheral cochleovestibular syndromes. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2005; 1: 20–24. (In Russ.)]
  11. Полякова А.Г., Карева О.В., Лоскутова Н.В. Коррекция синдрома вертебробазиллярной недостаточности у детей с деформацией позвоночника методом КВЧ-пунктуры // Вестник Нижегородского университета. 2003. № 1. С. 191–193. [Polyakova A.G., Kareva O.V., Loskutova N.V. Korrektsiya sindroma vertebrobazilyarnoi nedostatochnosti u detei s deformatsiei pozvonochnika metodom KVCH-punktury. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta*. 2003; 1: 191–193. (In Russ.)]
  12. Kate N. Thomas, James D. Cotter. Initial orthostatic hypotension is unrelated to orthostatic tolerance in healthy young subjects / Sean D. Galvin, Mishael J.A. Williams, Chris K. Willie and Philip N. Ainslie. *J. Appl. Physiology*. 2009; 107: 506–517.
  13. Philip N. Ainslie, Kurt J. Smith. Integrated human physiology: breathing, blood pressure and blood flow to the brain. *J. Physiology*. 2011; 589.12: 2917.
  14. Самохвалов В.Г., Исаева И.Н., Булынина О.Д. Особенности адаптационных и восстановительных процессов у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией // Экспериментальная клиническая медицина. 2010. № 4 (49). С. 103–106. [Samokhvalov V.G., Isaeva I.N., Bulynina O.D. Features of adaptation and recovery processes in young people with arterial hypotension. *Eksperimental'naya klinicheskaya meditsina*. 2010; 4 (49): 103–106. (In Russ.)]
  15. Совершаева С.Л., Юшманова Л.С. Состояние мозгового кровообращения (по данным реоэнцефалографии) у лиц юношеского возраста с нормальным и пониженным давлением // Фундаментальные исследования. 2014. № 7–3. С. 563–565. [Sovershaeva S.L., Yushmanova L.S. The state of cerebral circulation (according to rheoencephalography) in young people with normal and low blood pressure. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7–3: 563–565. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34485> Ссылка активна на 24.03.2021.
  16. Животова В.А., Воронова Н.В. Реоэнцефалографическое исследование асимметрии мозгового кровотока у детей 8–11 лет в покое и при выполнении информационной нагрузки. Современные направления в исследовании функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга/ Материалы Всероссийской конференции с международным участием. М.: Научный мир. 2010. С. 144–148. [Zhitovota V.A., Voronova N.V. Reoencefalograficheskoe issledovanie asimetrii mozgovogo krovotoka u detei 8-11 let v pokoe i pri vypolnenii informatsionnoi nagruzki. Sovremennye napravleniya v issledovanii funkcional'noj mezhpolutsharnoj asimetrii i plastichnosti mozga. (Conference proceedings) Materialy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow: Nauchnyi mir. 2010. P. 144–148. (In Russ.)]
  17. Русанов В.Б., Суворов В.В. Возрастные особенности гемодинамики старших школьников в условиях естественной деятельности // Новые исследования. 2002. № 1. С. 112–130. [Rusanov V.B., Suvorov V.V. Vozrastnye osobennosti gemodinamiki starshikh shkol'nikov v usloviyakh estestvennoi deyatel'nosti. *Novye issledovaniya*. 2002; 1: 112–130. (In Russ.)]

## ВЛИЯНИЕ ВАГУСНЫХ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ НА НЕРЕСПИРАТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ВНУТРИМОЗГОВОМ ВВЕДЕНИИ ФНО- $\alpha$

Уракова М.А., Брындина И.Г.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (г. Ижевск, 426000, ул. Коммунаров, 281), e-mail: urakova-mariya@yandex.ru

У крыс с введением ФНО- $\alpha$  в латеральный желудочек головного мозга на фоне капсаициновой блокады блуждающего нерва исследованы нереспираторные функции легких, связанные с продукцией легочного сурфактанта, участием в регуляции коагуляционного гемостаза, водного обмена и нитроксидергической активности. Показано, что внутримозговое введение ФНО- $\alpha$  вызывает изменение фракционного состава фосфолипидов и функциональной активности сурфактанта, гипергидратацию легких, а также повышение NO и гиперкоагуляционный сдвиг показателей гемостаза в артериальной и венозной крови. В условиях блокады капсаицин-чувствительных афферентов блуждающего нерва изменения сурфактанта, показателей водного баланса легких и гемостаза, вызванные введением ФНО- $\alpha$ , нивелируются. Полученные результаты свидетельствуют об участии капсаицин-чувствительных афферентов блуждающего нерва в развитии дисрегуляторных нарушений нереспираторных функций легких при активации центральных ФНО- $\alpha$ -реактивных механизмов.

Ключевые слова: нереспираторные функции легких, капсаицин, блуждающий нерв, ФНО- $\alpha$ .

## INFLUENCE OF VAGUS PEPTIDERGIC MECHANISMS ON NON-RESPIRATORY FUNCTIONS OF THE LUNGS AND INTRACEREBRAL TNF- $\alpha$ ADMINISTRATION

Urakova M.A., Bryndina I.G.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (Izhevsk, 426000, Kommunarov St., 281), e-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Non-respiratory functions of the lungs associated with regulation of pulmonary surfactant and water balance, as well as with an important role of lung endothelium in coagulation hemostasis and nitroxidergic activity were studied in rats with intracerebroventricular administration of TNF- $\alpha$  preceded by capsaicin blockade of the vagus nerve. It has been shown that TNF- $\alpha$  administration into the lateral brain ventricle leads to the changes in the fractional composition and functional activity of surfactant phospholipids, lung hyperhydration, and to an increase in NO content and hypercoagulation shift in hemostasis parameters in arterial and venous blood. The blockade of capsaicin-sensitive afferents of the vagus nerve prevented the changes in surfactant, lung water balance, parameters of hemostasis in arterial and venous blood caused by intracerebral TNF- $\alpha$  administration. The results obtained indicate the participation of the vagus capsaicin-sensitive afferents in the development of dysregulatory disorders of non-respiratory functions of the lungs caused by activation of central TNF- $\alpha$ -reactive mechanisms.

Keywords: non-respiratory functions of the lungs, capsaicin, vagus nerve, TNF- $\alpha$ .

### Введение

К настоящему времени ключевая роль блуждающего нерва в регуляции системы дыхания не вызывает сомнений. Являясь по своей природе смешанным, блуждающий нерв содержит чувствительные, двигательные и парасимпатические нервные волокна. Показано, что в составе п. vagus афферентные волокна составляют до 90% [1]. Наряду с традиционно сложившимся представлением об афферентной функции чувствительных волокон на сегодняшний день широко обсуждается также их «локальная эфферентная активность»: обнаружена секреция нейропептидов (в том числе субстанции P, кальцитонин ген-родственного пептида и др.) из вагусных чувствительных терминалей при их активации различными химическими и физическими стимулами [1]. Основным инструментом, применяемым в экспериментальных исследованиях с целью воздействия на секрецию нейропептидов терминалями п. vagus и других смешанных нервов, являются ваниллоиды (в частности,

капсаицин), воздействующие на TRPV1 рецепторы чувствительных афферентов [2].

Нами ранее продемонстрировано участие капсаицин-зависимых механизмов блуждающего нерва в реализации центрогенных влияний на метаболическую активность легких при сосудистом повреждении головного мозга [3,4]. Учитывая данные о повышении уровня ФНО- $\alpha$  в ЦНС при цереброваскулярной патологии [5,6], мы предположили, что влияние капсаициновой блокады блуждающего нерва на нереспираторные функции легких при внутрижелудочковом введении ФНО- $\alpha$  может совпадать с эффектами, которые наблюдаются при сосудистой патологии мозга. Целью работы стала проверка данной гипотезы.

### Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 50 крысах-самцах массой 180-250 г. опыты проводились с соблюдением требований Европейской кон-



венции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Животные были разделены на три группы. Крысам 1-й группы (n=15) ФНО- $\alpha$  (500·10<sup>-9</sup> г в 5 мкл, Sigma) вводили в латеральный желудочек головного мозга по стереотаксическим координатам атласа мозга крысы по Paxinos (P=0,6; D=1,5; V=3,5) [7]. Контрольную группу составляли животные (n=20) с эквивалентным введением 0,9% NaCl в латеральный желудочек мозга. Остальным животным (n=15) осуществляли капсаициновую блокаду путем двусторонней аппликации 50 мкМ капсаицина (Sigma) на изолированную шейную часть блуждающих нервов, как описано ранее [8], в сочетании с внутрижелудочковым введением ФНО- $\alpha$ .

Спустя 14 суток у животных под этиминаловым наркозом (50 мг/кг) производили забор проб артериальной (арт) и венозной (вен) крови из левого и правого желудочков сердца соответственно. Для исследования сурфактанта легкие извлекали и путем трехкратного лаважа 0,9% раствором NaCl получали бронхоальвеолярные смывы (БАС), в которых исследовали содержание фосфолипидов и их фракционный спектр [9]. Измеряли статическое, минимальное и максимальное поверхностное натяжение (ПН) смывов по методу Вильгельми в тефлоновой кювете с подвижным барьером [10]. На гемокоагулометре CGL2110 Solar с использованием стандартных методик определяли АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и ПВ (протромбиновое время) в артериальной и венозной крови. С целью оценки гемостазрегулирующей функции легких определяли коэффициенты АЧТВ арт/вен и ПВ арт/вен. Водный баланс легких оценивали по массе влажных и высушенных легких; по уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (гемиглобинидный метод, «Био-ЛаТест» (Erba Lachema, Чехия)

рассчитывали кровенаполнение легких, количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости [11]. Оценивали уровень NO в артериальной и венозной крови [12], дополнительно рассчитывали показатель NO арт/вен.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 22. Проверку выборок на соответствие нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического (M $\pm$ m). Уровень статистической значимости различий признавали значимым при p<0,05. Рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

### Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных исследований было выявлено, что внутрижелудочковое введение ФНО- $\alpha$  сопровождалось снижением общих фосфолипидов сурфактанта по сравнению с контролем (табл. 1). Фракционный спектр фосфолипидов характеризовался понижением количества фосфатидилхолина (Фх), фосфатидилэтаноламина и повышением содержания лизофосфатидилхолина (Лфх). Поверхностная активность легких понижалась, о чем свидетельствовало возрастание статического, минимального и максимального ПН (табл. 1). Выявлялись корреляционные связи между минимальным ПН и Фх (r=-0,735, P<0,01), Лфх (r=0,709, P<0,05). Учитывая высокую силу корреляционных связей, можно предположить, что ухудшение поверхностно-активных свойств легкого было вызвано вышеописанными изменениями фракций Фх и Лфх. С нашим предположением согласуются литературные данные о том, что Фх является основной фракцией сурфактанта, поддерживающей высокую поверхностную активность легких, а Лфх, напротив, обладает повреждающим действием на сурфактант [13].

Таблица 1

**Показатели сурфактанта легких при внутрижелудочковом введении ФНО- $\alpha$  в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва (M $\pm$ m)**

Показатели	Контроль (n=20)	Внутрижелудочковое введение ФНО- $\alpha$ (n=15)	Внутрижелудочковое введение ФНО- $\alpha$ при капсаициновой блокаде (n=15)
Статическое ПН (мН/м)	30,20 $\pm$ 0,29	33,61 $\pm$ 0,51 ***	29,80 $\pm$ 0,51###
Минимальное ПН (мН/м)	20,63 $\pm$ 0,46	22,45 $\pm$ 0,30 ***	20,50 $\pm$ 0,50 ##
Максимальное ПН(мН/м)	41,11 $\pm$ 0,41	43,13 $\pm$ 0,48 **	41,00 $\pm$ 0,54 ##
Фосфолипиды (мкмоль/г)	63,12 $\pm$ 4,30	45,20 $\pm$ 3,61 **	64, 95 $\pm$ 5,20 ##
Фосфатидилхолин(мкмоль/г)	37,25 $\pm$ 2,92	23,70 $\pm$ 1,41 ***	41,57 $\pm$ 1,76 ##
Лизофосфатидилхолин (мкмоль/г)	2,83 $\pm$ 0,42	4,04 $\pm$ 0,16 *	2,66 $\pm$ 0,55#
Сфингомиелин (мкмоль/г)	4,81 $\pm$ 0,76	4,66 $\pm$ 0,47	4,42 $\pm$ 0,57
Фосфатидилсерин (мкмоль/г)	3,42 $\pm$ 0,53	3,34 $\pm$ 0,33	3,70 $\pm$ 0,57
Фосфатидилэтаноламин (мкмоль/г)	8,7 $\pm$ 0,86	4,31 $\pm$ 0,31***	6,95 $\pm$ 0,70##
Фосфатидная кислота (мкмоль/г)	3,93 $\pm$ 0,64	3,71 $\pm$ 0,43	4,16 $\pm$ 0,51
Фосфатидилинозитол (мкмоль/г)	2,21 $\pm$ 0,32	1,45 $\pm$ 0,15	1,60 $\pm$ 0,21

Примечание: \* – статистически значимые отличия от контроля; # – статистически значимые отличия между экспериментальными группами, (1 знак – P<0,05; 2 знака – P<0,01; 3 знака – P<0,001).

Изучение коагуляционных показателей у животных с внутримозговым введением цитокина выявило укорочение АЧТВ и ПВ артериальной и венозной крови (табл. 2) по сравнению с контрольными

величинами. При этом коэффициенты АЧТВ арт/вен и ПВ арт/вен, отражающие влияние легочного эндотелия на коагуляционный потенциал крови малого круга кровообращения, снижались (табл. 2).

Исследование водного баланса легких при внутримозговом введении ФНО- $\alpha$  показало увеличение количества общей и экстраваскулярной жидкости легких в отличие от контроля (табл. 2). У животных с введением цитокина по сравнению с контрольными величинами повышалось легочное кровенаполнение и возрастал уровень NO в артериальной и венозной крови на фоне снижения соотношения NO арт/вен (табл. 2).

Блокада капсаицин-чувствительных афферентов блуждающего нерва устраняла биохимические

и функциональные изменения сурфактанта легких, выявленные при внутрижелудочковом введении ФНО- $\alpha$ : фосфолипидный состав и поверхностная активность восстанавливались до контрольных величин (табл. 1). Согласно данным, полученным нами ранее, похожие изменения сурфактанта были выявлены при капсаициновой блокаде блуждающего нерва в условиях цереброваскулярной патологии у лабораторных животных [14].

Таблица 2

**Показатели гемостаза, водного баланса и нитроксидергической функции легких при внутрижелудочковом введении ФНО- $\alpha$  в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва (M $\pm$ m)**

Показатели		Контроль (n=20)	Внутрижелудочковое введение ФНО- $\alpha$ (n=15)	Внутрижелудочковое введение ФНО- $\alpha$ при капсаициновой блокаде (n=15)
АЧТВ (с)	арт. крови	36,56 $\pm$ 2,28	21,10 $\pm$ 0,71 ***	34,80 $\pm$ 0,92 ###
	вен. крови	23,78 $\pm$ 1,31	18,20 $\pm$ 0,61 ***	20,10 $\pm$ 0,86
АЧТВ арт/вен (усл. ед.)		1,54 $\pm$ 0,04	1,17 $\pm$ 0,01 ***	1,78 $\pm$ 0,11 ###
ПВ (с)	арт. крови	26,33 $\pm$ 1,23	16,30 $\pm$ 0,65 ***	25,20 $\pm$ 0,51 ###
	вен. крови	17,22 $\pm$ 0,73	14,20 $\pm$ 0,63 **	15,10 $\pm$ 0,38 *
ПВ арт/вен (усл. ед.)		1,55 $\pm$ 0,08	1,15 $\pm$ 0,01 ***	1,68 $\pm$ 0,04 ###
NO (мкмоль/л)	арт. крови	44,30 $\pm$ 0,58	69,00 $\pm$ 1,09 ***	46,20 $\pm$ 0,65 ###
	вен. крови	30,40 $\pm$ 0,27	53,10 $\pm$ 0,8 ***	32,20 $\pm$ 0,47 ###
NO арт/вен (усл. ед.)		1,43 $\pm$ 0,02	1,11 $\pm$ 0,02 ***	1,44 $\pm$ 0,02 ###
Общая жидкость легких (% к m сердца)		122,14 $\pm$ 3,11	155,08 $\pm$ 7,12 ***	119,10 $\pm$ 4,67 ###
Экстраваскулярная жидкость легких (% к m сердца)		111,79 $\pm$ 3,14	141,03 $\pm$ 8,37 ***	107,38 $\pm$ 3,93 ###
Кровенаполнение легких (% к m сердца)		12,47 $\pm$ 0,82	17,88 $\pm$ 1,33 ***	14,13 $\pm$ 0,98 #

Примечание: \* – статистически значимые отличия от контроля; # – статистически значимые отличия между экспериментальными группами, (1 знак – P<0,05; 2 знака – P<0,01; 3 знака – P<0,001).

Капсаициновая блокада n. vagus восстанавливала до контроля коагуляционные показатели артериальной крови и не влияла на АЧТВ и ПВ венозной крови (табл. 2).

Увеличение общей, экстраваскулярной жидкости и кровенаполнения легких, обнаруженное при внутрижелудочковом введении ФНО- $\alpha$ , устранялись при дополнительном воздействии на капсаицин-чувствительные афференты n. vagus (табл. 2). Капсаициновая блокада восстанавливала до контрольных величин и показатели нитроксидергической активности легких – NO арт, NO вен, NO арт/вен, измененные при внутримозговом введении цитокина.

Известно, что воздействие на капсаицин-чувствительные афференты агонистами ваниллоидных рецепторов сопровождается быстрой активацией и выделением нейропептидов (субстанции P, КГРП) терминалями этих афферентов с последующим истощением пула нейропептидов и десенситизацией афферентов [15]. Учитывая литературные данные о повышении проницаемости сосудов и увеличении трансудации плазмы при действии субстанции P [16], можно предположить, что восстановление водного баланса легких в наших экспериментах обусловлено уменьшением высвобождения нейропептидов, в том числе субстанции P, из чувствительных терминалей n. vagus.

### Заключение

Таким образом, капсаициновая блокада чувствительных афферентов блуждающего нерва предотвращает нарушения нереспираторных функций легких, вызванные внутрижелудочковым введением ФНО- $\alpha$ . Восстанавливаются метаболизм фосфолипидов и поверхностная активность сурфактанта, дисбаланс водного обмена и нитроксидергической активности легких. Полученные результаты свидетельствуют об участии пептидергических механизмов блуждающего нерва в механизмах развития нарушений нереспираторных функций легких при активации центральных ФНО- $\alpha$ -реактивных механизмов.

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Литература/References

1. De Lartigue G. Putative roles of neuropeptides in vagal afferent signaling. *Physiology & Behavior*. 2014; (136): 155–169.
2. Zhang G., Lin R.L., Wiggers M., Snow D.M., Lee L.-Y. Altered expression of TRPV1 and sensitivity to capsaicin in pulmonary myelinated afferents following chronic airway

inflammation in the rat. *Journal of Physiology*. 2008; 586 (23): 5771–5786.

3. Уракова М.А., Брындина И.Г. Сурфактант и водный баланс легких при внутримозговом кровоизлиянии в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015; 101 (3): 308–315. [Urakova M.A., Bryndina I.G. Surfactant and the water balance of the lungs after intracerebral hemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagus nerv. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015; 101 (3): 308–315. (In Russ.)]

4. Уракова М.А., Брындина И.Г., Герасимов П.Н., Зеленина А.О., Кольева Э.И. Метаболическая активность легких при экспериментальной ишемии головного мозга в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016; 102 (5): 567–574. [Urakova M.A., Bryndina I.G., Gerasimov P.N., Zelenina A.O., Kolyeva E.I. [Metabolic activity of lung at experimental brain ischemia in condition of capsaicin blockade of vagus nerve. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016; 102 (5): 567–574. (In Russ.)]

5. Yenari M.A., Kauppinen T.M., Swanson R.A. Microglial activation in stroke: therapeutic targets. *Neurotherapeutics*. 2010; 7 (4): 378–391.

6. Peng Y., Lin Y., Hou X., Liao X., Liu J. Effect of mild hypothermia on behaviors of rats with intracerebral hemorrhage and the possible mechanism. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020; 40 (9): 1359–1364.

7. Seabrook T.J., Hay J.B. Intracerebroventricular infusions of TNF- $\alpha$  preferentially recruit blood lymphocytes and induce a perivascular leukocyte infiltrate. *Journal of Neuroimmunology*. 2001; (113): 81–88.

8. Уракова М.А., Брындина И.Г. Водный баланс легких и оксид азота крови при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016; 60 (3): 18–22. [Urakova M.A., Bryndina I.G. Water balance of lung and nitrogen oxide in blood at experimental autoimmune encephalomyelitis after capsaicin blockade of vagus nerve.

*Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60 (3): 18–22. (In Russ.)]

9. Акмурзина В.А., Селищева А.А., Швеце В.И. От анализа липидов к липидомике // Тонкие химические технологии. 2012; 7 (6): 3–21. [Akmurzina V.A., Selishcheva A.A., Shvec V.I. From lipid analysis to lipidomics. *Tonkie khimicheskie tekhnologii*. 2012; 7 (6): 3–21. (In Russ.)]

10. Chen Z., Zhong M., Luo Y., Deng L., Hu Z., Song Y. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques. *Respiratory Research*. 2019. 20 (1): 274.

11. Бобриков А.В., Сериков Б.В. Лимфатический дренаж и водный баланс легких при ИВЛ с давлением в конце выдоха. Актуальные вопросы пульмонологии: Сб. научных трудов, Л., 1994; 55–58. [Bobrikov A.V., Serikov B.V. Lymphatic drainage and water balance in the lungs during mechanical ventilation with end-expiratory pressure. *Aktual'nye voprosy pul'monologii: Sb. nauchnykh trudov L.*, 1984; 55–58. (In Russ.)]

12. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. 2005; (7): 19–21. [Metel'skaya V.A., Gumanova N.G. Nitric oxide: role in the regulation of biological functions, methods of determining human blood. *Laboratornaya meditsina*. 2005; (7): 19–21. (In Russ.)]

13. Agassandian M., Mallampalli R.K. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochimica Biophysica Acta*. 2013; 1831 (3): 612–625.

14. Уракова М.А., Брындина И.Г. Сурфактант в водный баланс легких после интракеребрального кровоизлияния в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016; 46 (6): 639–643.

15. Szolcsanyi J., Capsaicin and sensory neurones: a historical perspective. *Proress in Drug Research*. 2014; (68): 1–37.

16. Steinhoff M.S., von Mentzer B., Geppetti P., Pothoulakis Ch., Bunnett N.W. Tachykinins and Their Receptors: Contributions to Physiological Control and the Mechanisms of Disease. *Physiological Reviews*. 2014; 94 (1): 265–301.

УДК 616-036.22: 616.33-022.7

DOI 10.24412/2220-2021-3-89-96

## ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛИ ЛОГИТ-РЕГРЕССИИ КАК МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Шульгина Е.М., Караулова Л.В., Симонова Ж.Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: simonova-kirov@ Rambler.ru

**Цель исследования:** изучить возможность прогнозирования *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии при помощи множественного логистического регрессионного анализа с целью своевременной диагностики и профилактики. В процессе открытого проспективного исследования сформирована группа (n=296) больных с установленным диагнозом гастродуоденальной патологии (ГДП). Для диагностики *H. pylori* (Hр) – инфекции использовались биопсийные и серологические методы. При помощи логистического регрессионного анализа оценивалась вероятность факторов риска развития Hр-ассоциированной ГДП и возможности их коррекции. Нами получена математическая модель логит-регрессии прогнозирования гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с инфекцией Hр. Установлено, что наиболее существенное влияние на возникновение и прогрессирование Hр-ассоциированной ГДП у больных оказывают: гиперхолестеринемия, гипергликемия, курение, артериальная гипертензия. Логит-модель как дополнительный метод прогнозирования позволяет определить группы больных высокого и низкого риска в отношении инфицирования Hр. Логистический регрессионный анализ при своевременном предупреждении факторов риска дает возможность прогнозировать снижение риска развития

**Hp-ассоциированной ГДП. Построенная модель логит-регрессии позволяет выявить факторы риска, оказывающие наибольшее влияние на вероятность возникновения Hp-ассоциированной ГДП, определить группы больных высокого и низкого риска, при коррекции факторов риска прогнозирует снижение риска развития Hp-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний.**

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастродуоденальная патология, факторы риска, логит-регрессия.

## **APPLICATION OF LOGIT-REGRESSION MODEL AS A METHOD TO PREDICT HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY**

*Shulgina E.M., Karaulova L.V., Simonova Zh.G.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: [simonova-kirov@rambler.ru](mailto:simonova-kirov@rambler.ru)

**The purpose of research is to study predictability of *H.pylori*-associated gastroduodenal pathology by means of multiple logistical regression analysis in order to manage timely diagnosis and prevention. A group of patients (n=296) diagnosed with gastroduodenal pathology (GDP) was formed within an open prospective study. Biopsy and serological methods were used to diagnose *H. pylori* infection. By means of logistic regression analysis probability of risk factors for Hp-associated GDP incidence and possibility of adequate tretment were estimated. A mathematical model of logit-regression to predict gastroduodenal diseases associated with *H. Pylori* infection has been obtained. It has been established that hypercholesterolemia, hyperglycemia, smoking, arterial hypertension most significantly lead to Hp-associated GDP and further progression. The logit-model as an additional prediction method allows to identify the patient groups of high and low risk of developing *H. Pylori* infection. The logistic regression analysis with timely risk prevention factors makes it possible to predict the reduction of Hp-associated GDP risk. The suggested logit-regression model allows to identify the risk factors playing the greatest role in Hp-associated GDP incidence; to distinguish groups of high and low risk; in case of correcting risk factors it helps to predict reduction of risk for Hp-associated gastroduodenal diseases.**

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal pathology (GDP), risk factors, logit-regression.

### **Введение**

*Helicobacter pylori* (Hp) – ассоциированные заболевания: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия – в настоящее время выявляются практически у половины населения планеты [1, 2, 3]. Graham D. Y. в 1997 году назвал инфекцию Hp наиболее частой инфекцией человека наряду со *Streptococcus mutans*, вызывающим кариес.

С 2013 г. в Европе по инициативе Европейской группы по изучению Hp и микробиоты (EHMSG) проводится проспективное многоцентровое наблюдательное исследование – Европейский регистр ведения инфекции Hp (European Registry on the management of *Helicobacter pylori*). Созданная база данных систематизирует информацию о клинической практике европейских гастроэнтерологов, занимающихся ведением больных, инфицированных Hp. Данные российской части Европейского регистра ведения инфекции Hp (протокол: Hp-EuReg) позволяют проанализировать реальную клиническую практику диагностики и лечения Hp и сопоставить ее с международными рекомендациями [4].

Согласно Европейскому регистру Hp-EuReg распространенность Hp остается высокой в большинстве развивающихся стран, а также в отдельных коренных популяциях развитых стран и обычно связана с социально-экономическим статусом [5]. При этом отмечается снижение распространенности Hp в развитых странах, что объясняется повышением уровня жизни и улучшением гигиены [6]. Со снижением распространенности Hp связано значительное уменьшение заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью в Западной Европе, США и Японии [7]. Россия относится к странам с высокой распространенностью инфекции. По данным, полученным во всех

федеральных округах РФ при помощи 13С-уреазного дыхательного теста в 2016–2018 гг., распространенность составляет 42,5 [8].

Факторами риска Hp в развитых странах принято считать увеличение возраста, мужской пол, рождение в развивающейся стране, низкий уровень образования [9]. В развивающихся странах анализ факторов риска затруднен в связи с тотальным обсеменением населения [10]. Безусловным фактором риска Hp для детей является наличие инфекции у родителей [11]. К традиционным факторам причисляют работу медицинского персонала в контакте с потенциальными переносчиками бактерий [12]. Значительная распространенность избыточной массы тела в развитых странах мира привлекла внимание к возможной роли элиминации Hp в генезе ожирения. Однако современные работы не показывают подобной связи [13]. Авторы масштабного исследования, в ходе которого изучено состояние здоровья 6545 человек, высказывают точку зрения о том, что регулярное употребление алкоголя может способствовать частичной элиминации от бактерий [14].

Использование логит-регрессионного анализа позволило нам установить наиболее существенные факторы риска для молодого контингента (средний возраст 18,4±1,1 года): отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ и употребление алкоголя [15]. Сохраняющийся высокий уровень инфицированности Hp и заболеваемости Hp-ассоциированной ГДП среди населения актуализирует поиски информационных технологий и методов для прогнозирования и, соответственно, своевременной профилактики данной патологии.

Цель – изучить возможность прогнозирования Hp-ассоциированной ГДП при помощи множественного логистического регрессионного анализа с целью своевременной диагностики и профилактики.

**Материалы и методы**

В процессе открытого клинического проспективного исследования была сформирована группа больных (n=296), проходивших обследование и лечение в условиях амбулаторно-поликлинического приема КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Критериями включения явились: 1) установленный диагноз ГДП; 2) возраст от 25 до 70 лет; 3) согласие больного на участие в исследовании. Критерии невключения: сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет 1 типа, анемия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, отказ от участия в исследовании. Для верификации ГДП при согласии больного выполнялось эндоскопическое обследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). С целью диагностики Нр-инфекции применялись: биопсийные методы (быстрый уреазный тест и гистологический метод), серологический метод (определение антител IgG к Нр и IgG к цитотоксину Сag Нр в сыворотке крови) в условиях клинико-диагностической лаборатории КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница».

Анализ полученных данных проводился при помощи прикладных программ EXCEL 2013 и СТАТИСТИКА 10. Для оценки возможности прогнозирования применялся множественный логистический регрессионный анализ. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность 5 (p<0,05).

**Результаты исследования**

Средний возраст больных сформированной группы (n=296) составил 53,6±15,2 года. Длительность ГДП составила 11,2±4,3 года. Структура забо-

леваний оказалась следующей: хронический гастрит (ХГ) – 17 (51) больных, хронический гастродуоденит (ХГД) – 21 (62), гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – 16 (48), язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) – 23 (69), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – 22 (66). Возрастная структура: до 40 лет – 82 (27,7), от 40 до 60 лет – 122 (41,2), старше 60 лет – 92 (31,1) больных. При помощи анкетирования у всех больных (n=296) уточнялись вопросы, составившие основу для формирования сети факторов риска: возраст, место проживания (городская, сельская местность), курение, употребление алкоголя, гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина (ОХС) крови выше 5 ммоль/л), наличие избыточной массы тела (индекс массы тела 26 кг/м<sup>2</sup> и более), гипергликемия (повышение глюкозы крови более 5,5 ммоль/л), наличие сахарного диабета (СД) II типа, гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), наличие наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Таким образом, были выделены 11 признаков, отнесенных к возможным факторам риска. Каждому признаку сопоставлялась переменная: 9 дихотомических переменных, принимающих значения 1 и 0, и 2, порядковые (качественные) переменные, принимающие значения 0,1 и 2 (табл. 1). Полученные нами данные об уровне заболеваемости ГДП для различных значений дихотомических факторов (рис. 1) продемонстрировали, что для всех факторов, кроме «места проживания» и «наличия СД II типа», уровень заболеваемости (доля больных) оказался выше для лиц со значениями фактора 1, чем для лиц со значением фактора 0 (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика больных с Нр-ассоциированной ГДП в зависимости от факторов риска**

Признак (фактор риска)	Значения признака	Значения переменной	Объем выборки (n)	Наличие ГДП, абс.	Наличие ГДП, к итогу, %
Уровень ОХС крови	более 5 ммоль/л	1	152	98	64,5
	не более 5 ммоль/л	0	144	29	20,1
Место проживания	город	1	124	48	38,7
	село	0	172	79	45,9
ГБ	да	1	179	83	46,4
	нет	0	117	44	37,6
СД II типа	да	1	19	6	31,6
	нет	0	277	121	43,7
Курение	да	1	68	43	63,2
	нет	0	228	84	36,8
Употребление алкоголя	да	1	68	39	57,4
	нет	0	228	88	38,6
Наследственность по ССЗ	да	1	78	44	56,4
	нет	0	218	83	38,1
Наследственность по болезням ЖКТ	да	1	73	34	50,0
	нет	0	223	72	40,5
Уровень глюкозы крови	Более 5,5 ммоль/л	1	74	37	81,3
	не более 5 ммоль/л	0	222	90	40,7
ИМТ	До 26 кг/м <sup>2</sup>	0	156	62	39,7
	26-30 кг/м <sup>2</sup>	1	89	38	42,8
	Более 30 кг/м <sup>2</sup>	2	51	27	52,9
Возраст	25–40 лет	0	81	33	40,7
	40–60 лет	1	122	58	47,5
	Старше 60 лет	2	93	36	38,7

На этом основании возникает предположение, что наличие сопутствующей ГБ, курения, употребление алкоголя, наследственность по ССЗ или по заболеваниям ЖКТ, наличие повышенного уровня глюкозы крови более 5,5 ммоль/л приводят к повышению риска возникновения Нр-ассоциированной ГДП. При

этом Нр-ассоциированная ГДП заметно чаще была выявлена среди сельских жителей. Это можно объяснить тем, что городские жители имеют больше возможностей для диагностики Нр-инфекции и, соответственно, эрадикации возбудителя (рис. 1).

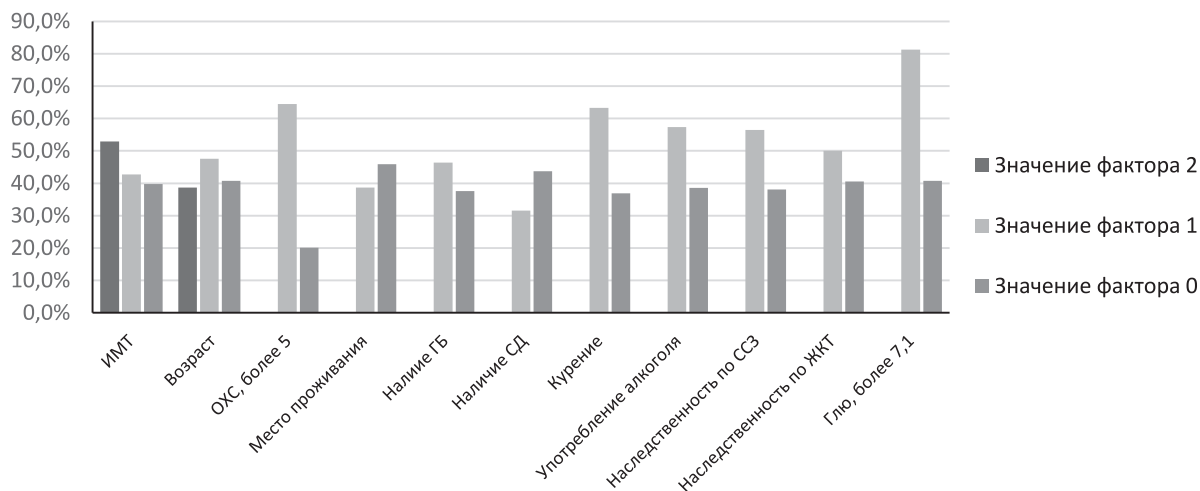


Рис. 1. Уровень заболеваемости Нр-ассоциированной ГДП в зависимости от факторов риска.

Обнаруженный нами низкий уровень заболеваемости Нр-инфицированной ГДП у больных СД II типа по сравнению с группой без его наличия, но с повышенным уровнем глюкозы определил в качестве фактора риска рассматривать только «повышенный уровень глюкозы», в то время как введение фактора «СД II типа» оказалось нецелесообразным. Прослеживается также устойчивая тенденция к повышению уровня заболеваемости при увеличении значения ИМТ. Для фактора «возраст» подобной тенденции не прослеживалось. Самый высокий уровень заболеваемости Нр-ассоциированной ГДП диагностировался у пациентов среднего возраста (от 40 до 60 лет), а самый низкий – у пациентов старшего возраста (более 60 лет).

Оценка существенности индивидуального влияния

факторов на риск развития Нр-ассоциированной ГДП проводилась с помощью процедуры «Сравнение двух пропорций (долей)» модуля «Описательные статистики. Другие критерии значимости» программы СТАТИСТИКА 10 (для уровня значимости при одностороннем критерии) (табл. 2). Заметим, что для факторов «ИМТ» и «возраст» проводились попарные сравнения трех выборок, поэтому использовалась поправка Бонферрони. При оценке индивидуального влияния факторов на риск развития Нр-ассоциированной ГДП значимыми факторами на уровне  $p < 0,05$  оказались признаны: повышенный уровень ОХС крови (более 5 ммоль/л), курение, употребление алкоголя, наследственность по ССЗ и повышенный уровень глюкозы крови.

Таблица 2

**Оценка индивидуального влияния факторов на риск развития Нр-ассоциированной ГДП**

Признак	P		вывод
Уровень ОХС более 5 ммоль/л	0,0000		знач
Место проживания	0,1084		н/знач
ГБ	0,0674		н/знач
Курение	0,0001		знач
Употребление алкоголя	0,0030		знач
Наследственность по ССЗ	0,0025		знач
Наследственность по заболеваниям ЖКТ	0,0773		н/знач
Уровень глюкозы крови более 5,5 ммоль/л	0,0000		знач
ИМТ	1-я и 2-я группы	0,3175	н/знач
	2-я и 3-я группы	0,1244	н/знач
	1-я и 3-я группы	0,0491	н/знач
Возраст	1-я и 2-я группы	0,1700	н/знач
	2-я и 3-я группы	0,0987	н/знач
	1-я и 3-я группы	0,3939	н/знач

Примечание: p – уровень значимости о существенности различий.

Однако выявление значимых факторов не решает задачи прогнозирования вероятности заболевания,

т.е. выявления группы риска по данному заболеванию. Прогнозирование вероятности развития заболе-

вания целесообразно осуществлять с помощью модели логистической регрессии (логит-модели), которая

$$p = \frac{e^Y}{1+e^Y}$$

где  $Y=b_0+b_1x_1+...+b_mx_m$  – линейная комбинация

факторных переменных, а  $p$  – вероятность наличия Нр-ассоциированной ГДП. Построение и анализ логит-модели проводился с помощью процедуры «Логит-регрессия» модуля «Нелинейное оценивание» программы СТАТИСТИКА 10 на уровне значимости 5 ( $p<0,05$ ) (рис. 2).

Модель: Логистическая регрессия Число 0: 169 1: 127 (Таблица данных2) Зав. пер.: АНТИГЕН Н.PYLORI В КАЛЕ, да-1, нет-0 Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С) Итоговые потери: 150,15939047 Хи <sup>2</sup> ( 10)=104,04 p=,00000											
	В0	ОХС более 5, x1	Место проживания, x2	Наличие ГБ, x3	курение, x4	Употребление алкоголя, x5	наследственность по ссз, x6	наследственность по жкт, x7	глю более 7,1, x8	ИМТ, x9	возраст, x10
N=296											
Оценка	-2,301629	2,279564	-0,4238991	0,6813761	1,392647	0,302779	0,668527	0,02289437	1,496024	0,22471	-0,2983446
Станд. ошибка	0,4361914	0,3232564	0,3020161	0,3047248	0,424996	0,402901	0,3374318	0,3386179	0,7481129	0,19275	0,2022565
t(285)	-5,276649	7,051875	-1,403564	2,236038	3,27685	0,7514973	1,981221	0,06761123	1,99973	1,16581	-1,47508
p-знач.	2,6092E-7	1,33815E-11	0,1615373	0,02612331	0,00118	0,4529735	0,0485274	0,9461425	0,04647836	0,24466	0,1412948

Рис. 2. Отчет программы СТАТИСТИКА 10 о значимости логит-модели с 10 факторами

Итак, получена модель:  $Y = - 2,30 + 2,28x_1 - 0,42x_2 + 0,68x_3 + 1,39x_4 + 0,30x_5 + 0,67x_6 + 0,02x_7 + 1,50x_8 + 0,22x_9 - 0,30x_{10}$

О значимости построенной модели свидетельствует близкий к нулю уровень  $p = 0,0000 < 0,05$ .

Положительные значения всех параметров модели указывают на то, что наличие всех факторов, выраженных дихотомическими переменными, ведет к увеличению риска возникновения Нр-ассоциированной ГДП. У лиц, проживающих в городе, риск возникновения Нр-ассоциированной ГДП ниже, чем у лиц, проживающих в селе, однако влияние данного фактора не является значимым. Увеличение значения ИМТ также ведет к увеличению риска возникновения Нр-ассоциированной ГДП.

Согласно значениям t-статистики и p-значениям на уровне значимости  $p=0,05$  значимыми явились пять факторов: повышенный уровень ОХС крови (более 5 ммоль/л), курение, наличие сопутствующей ГБ,

повышенный уровень глюкозы крови и наследственность по ССЗ. Влияние остальных факторов не значимо. Сравнение результатов, полученных при оценке индивидуального влияния факторов на основании гипотезы о равенстве долей лиц с Нр-ассоциированной ГДП и на основании оценки значимости факторов построенной десятифакторной логит-модели, показало, что четыре фактора (повышенный уровень ОХС крови, курение, повышенный уровень глюкозы крови и наследственность по ССЗ) признаны значимыми в обоих случаях, а факторы «употребление алкоголя» и «наличие сопутствующей ГБ» – только в одном из них. Поэтому представляется целесообразным оценить качество логит-модели, содержащей 6 факторов: повышенный уровень ОХС крови, курение, повышенный уровень глюкозы крови и наследственность по ССЗ, а также употребление алкоголя и наличие сопутствующей ГБ. Отчет программы СТАТИСТИКА 10 для логит-модели с 6 факторами представлен на рисунке 3.

Модель: Логистическая регрессия Число 0: 169 1: 127 (Таблица данных1) Зав. пер.: АНТИГЕН Н.PYLORI В КАЛЕ, да-1, нет-0 Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С) Итоговые потери: 152,60789063 Хи <sup>2</sup> ( 6)=99,148 p=0,0000							
	В0	ОХС более 5, x1	Наличие ГБ, x3	курение, x4	Употребление алкоголя, x5	наследственность по ссз, x6	глю более 7,1, x8
N=296							
Оценка	-2,568121	2,247296	0,6245165	1,470381	0,2592096	0,5648738	1,497155
Станд. ошибка	0,367221	0,3140727	0,2988199	0,4103696	0,3929344	0,3177321	0,7321761
t(289)	-6,993393	7,155338	2,089943	3,583065	0,6596766	1,77783	2,044802
p-знач.	0,00000000001865761	0,00000000006896664	0,03749691	0,00039839	0,5099868	0,07648315	0,04178009

Рис. 3. Отчет СТАТИСТИКА 10 о значимости факторов для логит-модели с 6 факторами

Согласно значению t-статистики и p-значениям на уровне значимости  $p=0,05$  значимыми являются четыре фактора: повышенный уровень ОХС крови, курение, наличие сопутствующей ГБ и повышенный

уровень глюкозы крови. Отчет программы СТАТИСТИКА 10 для логит-модели с 4 факторами представлен на рисунке 4.

Модель: Логистическая регрессия Число 0: 169 1: 127 (Таблица данных2) Зав. пер.: АНТИГЕН Н.PYLORI В КАЛЕ, да-1, нет-0 Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С) Итоговые потери: 154,45091768 Хи <sup>2</sup> ( 4)=95,462 p=0,0000					
	В0	ОХС более 5, x1	Наличие ГБ, x3	курение, x4	глю более 7,1, x8
N=296					
Оценка	-2,390479	2,299791	0,580996	1,619853	1,496677
Станд. ошибка	0,3502731	0,3127826	0,294062	0,3542959	0,7173985
t(291)	-6,824614	7,352682	1,97576	4,572034	2,086256
p-знач.	0,00000000005121537	0,00000000001981022	0,04912645	0,00007151124	0,03782605

Рис. 4. Отчет СТАТИСТИКА 10 о значимости факторов для логит-модели с 4 факторами

Согласно значению t-статистики и p-значениям на уровне значимости  $p=0,05$  признаются значимыми все эти четыре фактора: повышенный уровень ОХС крови, курение, повышенный уровень глюкозы крови и наличие ГБ.

Логит-модель прогнозирует вероятность наличия заболевания, поэтому вывод о наличии/отсутствии заболевания зависит от порога отсечения – если прогнозируемая вероятность превосходит порог отсечения, то делается вывод о наличии заболевания, в противном случае – о его отсутствии. Качество правильной диагностики наличия/отсутствия заболевания оценивается чувствительностью модели (долей верно спрогнозированных случаев наличия заболевания) и специфичностью (долей верно прогнозированных случаев отсутствия заболевания). Общая чувствительность модели оценена с помощью ROC-кривой, демонстрирующей зависимость чувствительности от величины  $1 - \text{специфичность}$  (рис. 5). Площадь фигуры под графиком ROC-кривой и составляет 0,809. Данное значение превышает 0,8, что позволяет сделать вывод о высокой прогностической силе построенной четырехфакторной модели.

Оптимальный порог отсечения определяется как точка баланса между чувствительностью и специфичностью модели. Графически он может определяться как абсцисса точки пересечения графиков зависимости чувствительности и специфичности от порога отсечения.

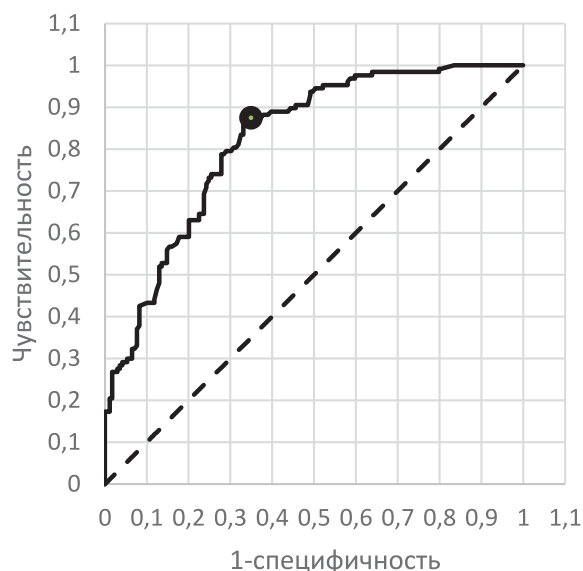


Рис. 5. ROC-кривая для четырехфакторной модели

Баланс между чувствительностью и специфичностью достигается при пороге отсечения 0,46, при котором чувствительность и специфичность равны приблизительно 74,0. Таким образом, наличие/отсутствии заболевания верно диагностируется на основании значений 4 факторов в 74 случаях.

### Определение порога отсечения

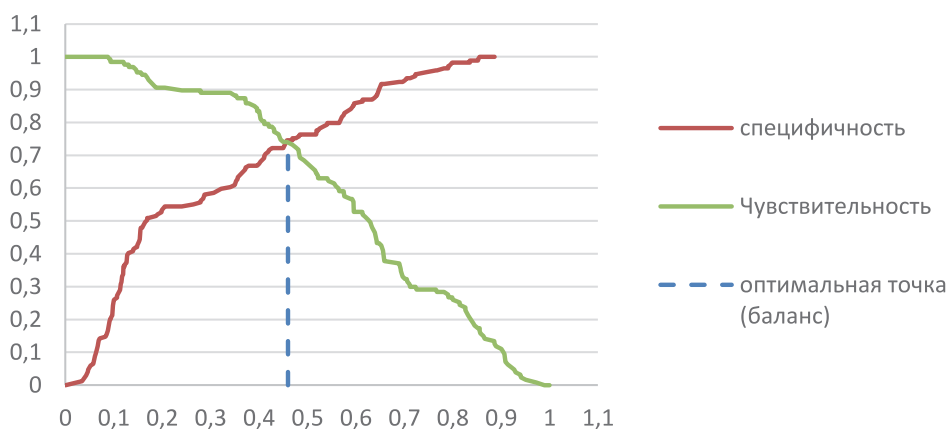


Рис. 6. Определение порога отсечения между чувствительностью и специфичностью для четырехфакторной модели

В таблице 3 представлены прогнозируемые значения риска возникновения ГДП для различных значений четырех значимых факторов.

Таблица 3  
Прогнозируемые значения риска возникновения Нр-ассоциированной ГДП для четырехфакторной модели

P	ОХС более 5,0 x1	Наличие ГБ, x3	Курение, x4	Глюкоза более 5,5, x8
0,084	0	0	0	0
0,141	0	1	0	0
0,290	0	0	0	1

0,316	0	0	1	0
0,422	0	1	0	1
0,453	0	1	1	0
0,477	1	0	0	0
0,620	1	1	0	0
0,674	0	0	1	1
0,787	0	1	1	1
0,803	1	0	0	1
0,822	1	0	1	0
0,879	1	1	0	1



0,892	1	1	1	0
0,954	1	0	1	1
0,974	1	1	1	1

Можно выделить пять групп значений факторов. 1 группа – без факторов риска; 2 группа – имеется один фактор риска, кроме гиперхолестеринемии (ГХЕ); 3-я группа – 2 фактора риска без ГХЕ или

один – ГХЕ; 4-я группа – 3 фактора риска без ГХЕ или 2 фактора риска с ГХЕ; 5-я группа – 3 фактора риска с ГХЕ или все 4 фактора риска. Сравнение прогнозируемой вероятности Нр-ассоциированной ГДП для данных групп представлено на рисунке 7. Таким образом, переход в следующую группу риска прогнозируется при дополнительном появлении фактора ГХЕ или двух других факторов.

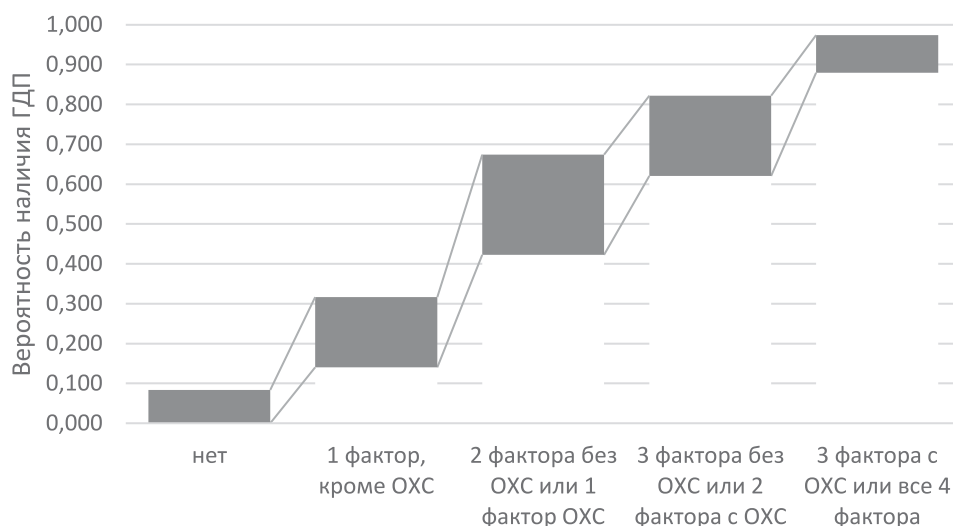


Рис. 7. Прогнозируемая вероятность развития Нр-ассоциированной ГДП в зависимости от числа факторов риска

Оценена также возможность снижения вероятности развития Нр-ассоциированной ГДП у больных. Факторы риска были разделены на три группы: 1-я группа – факторы, устранить которые невозможно или достаточно сложно (возраст, наследственность по заболеваниям ЖКТ и ССЗ, место проживания); 2-я группа – факторы, устранить которые можно устранить за продолжительное время (гиперхолестеринемия, гипергликемия, повышение уровня АД, ИМТ более 26 кг/м<sup>2</sup>); 3-я группа – быстроустраняемые факторы (вредные привычки, т.е. курение и злоупотребление алкоголем).

Факторы из первой группы не значимы, поэтому имеется возможность снижения прогнозируемого риска развития Нр-ассоциированной ГДП. Например, в результате отказа от курения прогнозируемое снижение риска развития Нр-ассоциированной ГДП составляет от 9,4 до 38,4. Нормализация уровня ОХС крови (менее 5 ммоль/л) для некурящих прогнозирует снижение риска развития Нр-ассоциированной ГДП на 39,3 – 51,3. Нормализация уровня АД (менее уровня 140/90 мм рт. ст.) для некурящих прогнозирует снижение риска развития Нр-ассоциированной ГДП на 5,7–14,3. Нормализация уровня глюкозы крови (менее 5,5 ммоль/л) для некурящих прогнозирует снижение риска развития ГДП на 20,6 – 32,6.

### Обсуждение

Применение математической модели логит-регрессии как метода прогнозирования Нр-ассоциированной ГДП позволит создать комплекс профилактических мероприятий для каждого конкретного больного. Современные информационные

технологии настоятельно требуют все более активного их внедрения в практическое здравоохранение. Ранняя диагностика имеющихся факторов риска, поиски ассоциативных связей между ними, путей коррекции, своевременные профилактические мероприятия – все это в конечном итоге закладывает основы персонализированного подхода в медицине.

Логистическая регрессионная модель прогнозирования Нр-ассоциированной ГДП является дополнительным математическим методом прогноза детерминант неблагоприятного исхода Нр-ассоциированных заболеваний. Прогнозирование этих заболеваний с помощью компьютерных технологий позволит осуществить ранний этап первичной профилактики для предотвращения заболеваемости [16]. На основе создания логистических регрессионных моделей для Нр-ассоциированных заболеваний могут быть созданы предпосылки для разработки комплекса профилактических мероприятий для конкретного индивидуума, что составляет основу предсказательной медицины. Нами разработан системный подход к анализу с математическими средствами обработки данных и разработки системы индивидуального скрининга. В практическом плане важно, что больные являются истинно угрожаемыми в отношении развития Нр-ассоциированной ГДП, т.к. данная патология имеет серьезные осложнения в течении заболевания без эрадикации Нр. Следует подчеркнуть, что, поскольку возникновение заболевания обусловлено комплексом факторов риска, прогнозирование этих заболеваний с помощью компьютерных технологий позволит осуществить ранний этап первичной профилактики для предотвращения высокой заболе-

ваемости Нр-ассоциированной ГДП. Современный уровень развития и доступности пакетов прикладных программ по математико-статистической обработке данных научных исследований обеспечивает исследователя большим арсеналом анализа и моделирования сложных биомедицинских систем [17].

## Выводы

Построенная модель логит-регрессии как дополнительный метод прогнозирования позволяет выявить факторы риска, оказывающие наибольшее влияние на вероятность возникновения гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*.

Применение логистического регрессионного анализа дает возможность определить группы больных высокого и низкого риска, а при коррекции факторов риска прогнозирует снижение риска развития Нр-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний, обеспечивает своевременность профилактических мероприятий у данного контингента больных.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Цуканов В.В., Штыгашева О. В., Баркалов С.В. Эпидемиология язвенной болезни. Красноярск: Сибирь, 2004. 198 с. [Tsukanov V.V., Shtygasheva O. V., Barkalov S.V. Epidemiologiya yazvennoi bolezni. Krasnoyarsk: Siberia; 2004. 198. (In Russ.)]
2. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. *Helicobacter pylori* и нехеликобактерная микробиота желудка // Доктор. Ру. 2017. Т. 12. № 141. С. 7–11. [Kornienko E.A., Parolova N.I. *Helicobacter pylori* and non-helicobacter microbiota of the stomach. *Doktor. Ru.* 2017; 12 (141): 7–11. (In Russ.)]
3. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6. № 1. С. 29–33. [Andreyev D.N., Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T. Assessment of the effect of concomitant anamnestic and clinical factors on the effectiveness and safety of antihelicobacter therapy. *Arkhiv» vnutrennei meditsiny.* 2016; 6 (1): 29–33. (In Russ.)]
4. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Нр-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. 2018. № 90 (2). С. 35–42. [Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchik T.A., Voinovan I.N. and others. European register *Helicobacter pylori* (Нр-EuReg): analysis of data of 2,360 patients treated with first-line therapy in Russia. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90 (2): 35–42. (In Russ.)]
5. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y., Wong V.W.S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Ng S.C. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153: 420–9.

6. Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog.* 2016; 8: 8. DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7.

7. Graham D. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5191–204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.

8. Plavnik R., Nevmerzhitskiy V., Embutniex Yu., Voynovan I., Kondrasheva E., Abdulova M., Bordin D. The effectiveness of eradication therapy in Russia. *Helicobacter.* 2018; 23 (S1): 37–8.

9. Boyanova L., Ilieva J., Gergova G. et al. Numerous risk factors for *Helicobacter pylori* antibiotic resistance revealed by extended anamnesis: a Bulgarian study. *J. Med. Microbiol.* 2012; 61 (Pt 1): 85–93.

10. Go M.F. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (1): 3–15.

11. Grimm W., Fischbach W. *Helicobacter pylori* infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2003; 128 (37): 1878–1883.

12. Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D. et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes. Surg.* 2008; 11: 1450–1454.

13. Cho I. et al. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162 (6): 579–584.

14. Kuepper-Nybelen J. et al. Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population based study from Germany among 6545 adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (1): 57–64.

15. Шульгина Е.М., Караулова Л.В., Симонова Ж.Г. Оценка вероятности возникновения *Helicobacter pylori* – ассоциированной гастродуоденальной патологии у студентов младших курсов с использованием модели логит-регрессии // Вятский медицинский вестник. 2018. № 3 (59). С. 52–59. [Shulgina E.M., Karaulova L.V., Simonova J.G. Assessment of the probability of the occurrence of *Helicobacter pylori* – associated gastroduodenal pathology in junior students using the logit regression model. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2018; 3 (59): 52–59. (In Russ.)]

16. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач // Журнал инфектологии. 2016. №8 (4). С. 36–45. [Grigoriev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. Role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8 (4): 36–45. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45. (In Russ.)]

17. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В. А., Верещагина Т. Д., Чернов В. Н. Модель логистической регрессии как дополнительный математический метод прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярска // Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 10. № 114. С. 46–52. [Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Shulman V.A., Vereshchagina T.D., Chernov V.N. Logistic regression model as an additional mathematical method for predicting cardiac conduction disorders in families of Krasnoyarsk. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2014; 10 (114): 46–52. (In Russ.)]

## ПРИЧИНЫ НЕКОТОРЫХ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТАКТИЧЕСКИХ ОШИБОК В РАБОТЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

<sup>1</sup>Воеводина С.Г., <sup>1</sup>Баринов Е.Х., <sup>2</sup>Мальцев А.Е.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, строение 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kirov@sudmed.info

Актуальность проблемы обусловлена тем, что работа на догоспитальном этапе, особенно при оказании скорой помощи, предполагает сложности диагностики различных нозологических форм. Пациенты, обращающиеся за скорой медицинской помощью, как правило, имеют большой спектр различных заболеваний и их осложнений, а также травм. Следовательно, на догоспитальном этапе возникает большое количество дефектов, которые в том числе влияют на качество и сроки проводимых судебно-медицинских экспертиз. Поэтому целью данного исследования было выявить закономерности увеличения основных диагностических и лечебно-тактических дефектов в работе скорой медицинской помощи в условиях увеличения суточной нагрузки на персонал, а также при работе неуккомплектованных бригад. Материалами исследования послужили талоны к сопроводительному листу, так как именно они отражают преемственность в работе скорой медицинской помощи и стационаров. На основании полученных результатов сформулированы выводы и обозначены цели дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** скорая медицинская помощь, пациент, расхождение диагнозов, дефект оказания медицинской помощи.

## CAUSES OF EMERGENCY MEDICAL CARE ERRORS. DIAGNOSING AND TACTICS

<sup>1</sup>Voevodina S.G., <sup>1</sup>Barinov E.Kh., <sup>2</sup>Mal'tsev A.E.

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, building 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kirov@sudmed.info

The urgency of the problem is due to the fact that the prehospital medical service, especially provided by an ambulance crew, involves the complexity of diagnosing various nosological forms. Patients seeking emergency medical care usually have a wide range of various diseases and their complications, as well as a variety of injuries. And, consequently, at the prehospital stage, there is a large number of defects [1], which, among other things, affect the quality and timing of forensic medical examinations [2]. Therefore, the purpose of this study was to identify the patterns of an increase in the main diagnostic and therapeutic tactical defects in the service of emergency medical care in terms of increasing daily workload on the personnel, as well as understaffed teams work. The materials for the study were coupons to the accompanying work sheet, since they reflect the continuity in the work of ambulance and hospitals. Based on the results obtained, conclusions are formulated and the goals of further research are indicated.

Keywords: ambulance, patients, discrepancy in diagnoses, defect in the provision of medical care.

### Введение

Одной из главных задач судебно-медицинской экспертизы случаев ненадлежащего оказания медицинской помощи является достоверная оценка правильности диагностических и лечебно-тактических мероприятий и, как следствие, объективная оценка степени тяжести вреда здоровью человека, полученного при оказании медицинской услуги.

У пациентов, вызывающих скорую медицинскую помощь, как правило, представлен огромный спектр различных заболеваний и их осложнений, а также травм, поэтому на догоспитальном этапе чаще

всего имеются диагностические и лечебно-тактические ошибки, которые способны привести к различным неблагоприятным исходам [1, 2].

Правильно собранный анамнез – это 90% диагноза. Именно этому обучают студентов в медицинских колледжах, развивая в них клиническое нозологическое мышление, которое, к сожалению, неприемлемо в условиях работы на скорой помощи. Поэтому, попадая в условия скорой помощи, фельдшерам приходится быстро переучиваться, осваивая синдромный подход к заболеваниям, выделяя ведущий синдром или осложнение. Попробуем же разобраться в основ-

ных причинах постановки ошибочного диагноза на этапе оказания скорой медицинской помощи.

Во-первых, сотрудники СМП сталкиваются с огромным количеством различных заболеваний и их осложнений, травм, атипичным началом или течением болезней, сочетанием нескольких конкурирующих заболеваний, а также редкими (для данного региона) заболеваниями.

Во-вторых, работа на догоспитальном этапе, особенно на «скорой помощи», предполагает сложности диагностики различных нозологических форм. Так как сотрудник СМП имеет очень ограниченный спектр инструментальных исследований, которые он может провести пациенту (измерение АД, термометрия, глюкометрия, ЭКГ, пульсоксиметрия). Следовательно, основным методом при установлении диагноза являются тщательный сбор жалоб, анамнеза и осмотр пациента. При этом не стоит забывать про лимит времени нахождения бригады на вызове (в Москве – 20 минут на основании внутреннего приказа), а также медицинской эвакуации пациентов с острыми инфарктами и инсультами в стационар за 72 минуты с момента получения вызова на станцию (а не прибытия бригады на место вызова, как было ранее).

Именно в этом и кроются основные подводные камни – так как многие пациенты искажают информацию о своей болезни: например, часто СМП вызывается из-за дефицита общения, для различных консультаций (включая выбор тонометра, нежелания идти или стоять в очереди в поликлинике для проведения различных исследований, оформления больничного листа, чтения лекций подросткам), решения своих социальных проблем. Многие пациенты не считают нужным сообщить о своих хронических заболеваниях и объеме назначенной терапии, несмотря на прицельно заданные им вопросы при сборе анамнеза. Часто имеется возрастная или языковой барьер, трудности при общении с пациентами в алкогольном или наркотическом опьянении, с психическими расстройствами. Часто активно мешают родственники пациента или окружающие люди.

В-третьих, ошибочная постановка диагноза связана с поведением самих сотрудников СМП в различных неблагоприятных ситуациях: внезапно возникшие жизнеугрожающие состояния во время осмотра пациента или при его медицинской эвакуации в стационар; при различных авариях и катастрофах с большим количеством пострадавших (особенно при сортировке); криминальные и социально опасные ситуации на вызове; «остановки в пути»; повторные вызовы к одному и тому же пациенту [3].

В-четвертых, после первого года работы, а иногда и раньше, у многих сотрудников вырабатывается «шаблонный» подход к диагностике и лечению основных заболеваний. При этом у пациента

выделяется «удобный» или «знакомый» для описания симптом/синдром – и диагноз «подгоняется» под шаблон.

Также нельзя забывать об элементарной усталости и эмоциональном выгорании, ведь общество не хочет рассматривать медицинского работника как обычного человека. Так как в глазах современного общества медицинский работник – не человек, а робот без потребностей, который даже в свое личное свободное время должен вести себя так, как угодно обществу.

В заключение хотелось бы отметить, что «скорая помощь» в Москве работает с большим дефицитом кадров, поэтому в состав выездной бригады часто входит лишь один фельдшер (редко – врач) СМП. И, к сожалению, имеется категория пациентов, которая требует доставки в стационар, не выпуская из квартиры, угрожая жалобами, а иногда и физической расправой сотрудникам СМП. И их приходится госпитализировать после согласования с вышестоящим руководством. Из-за такой специфики работы СМП в сопроводительных листах выставляется наиболее вероятный диагноз, а из наиболее вероятных – самый тяжелый. Несомненно, направительные диагнозы СМП должны быть чем-то мотивированы и обоснованы, но, несмотря на это, направительный диагноз СМП очень часто является причиной конфликтов с врачами приемных отделений и, в особенности, реанимаций.

Цель исследования: выявление закономерности увеличения основных диагностических и лечебно-тактических дефектов в работе скорой медицинской помощи в условиях суточной нагрузки на персонал.

#### Материал и методы

В соответствии с целью работы для получения достоверной информации по данным вопросам было проанализировано 7279 талонов к сопроводительному листу [4], взятых на одной подстанции ССиНМП им. А.С. Пучкова г. Москвы за один год.

#### Результаты исследований

В исследовании использованы 7279 талонов к сопроводительному листу, взятых на одной подстанции СМП за один год. Выбраны были только талоны по нарядам, выполненным фельдшерами СМП. Из проанализированного материала выяснено, что в 3504 случаях наряды были выполнены неуккомплектованными выездными бригадами в составе одного фельдшера. Также необходимо пояснить, что градация «день»/ «ночь» была выбрана для бригад в соответствии с графиком работы – через 12 часов от начала рабочей смены, таким образом, «день» начинался с 7.00–11.00, а «ночь», соответственно, с 19.00–22.00.

Таблица 1

#### Общие результаты исследования

Месяц	Время суток	Совпадение диагноза		Неверный диагноз		Гипердиагностика		Дефекты заполнения	
		Число случаев	% случаев	Число случаев	% случаев	Число случаев	% случаев	Число случаев	% случаев
Январь	Д 378	300	79,4	5	1,3	68	18	5	1,3
	Н 322	214	66,5	8	2,5	90	28	10	3
Всего: 700 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы									

Февраль	Д 305	254	83,3	3	1	47	15,4	1	3,3
	Н 279	212	75,9	6	2,2	59	21,2	2	0,7
	Всего: 584 случая медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Март	Д 381	304	79,8	4	1,1	61	16	12	3,1
	Н 352	255	72,5	7	2	73	20,7	17	4,8
	Всего: 733 случая медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Апрель	Д 312	260	83,3	4	1,3	46	14,7	2	0,7
	Н 342	249	72,8	4	1,2	82	24	7	2
	Всего: 654 случая медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Май	Д 227	208	91,6	0	0	19	8,4	0	0
	Н 163	134	82,2	3	1,8	26	16	0	0
	Всего: 390 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Июнь	Д 242	214	88,4	1	0,4	26	10,8	1	0,4
	Н 178	148	83,1	1	0,6	28	15,7	1	0,6
	Всего: 420 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Июль	Д 210	200	95,2	0	0	10	4,8	0	0
	Н 175	147	84	0	0	28	16	0	0
	Всего: 385 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Август	Д 216	198	91,7	0	0	18	8,3	0	0
	Н 234	194	83	1	0,4	38	16,2	1	0,4
	Всего: 450 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Сентябрь	Д 321	261	81,3	3	0,9	48	15	9	2,8
	Н 309	214	69,3	5	1,6	78	25,2	12	3,9
	Всего: 630 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Октябрь	Д 388	309	79,6	6	1,6	63	16,2	10	2,6
	Н 360	257	71,4	8	2,2	82	22,8	13	3,6
	Всего: 748 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Ноябрь	Д 403	321	79,7	8	2	69	17	5	1,3
	Н 417	287	68,9	10	2,4	109	26,1	11	2,6
	Всего: 820 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Декабрь	Д 382	305	79,8	6	1,6	64	16,8	7	1,8
	Н 383	268	70	10	3	92	24	12	3
	Всего: 765 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								

Примечание: Д – день, Н – ночь.

Из проанализированного материала выяснено, что в условиях суточной нагрузки на персонал в ночной период повышается количество случаев постановки неверного диагноза (до 2,5%), гипердиагностики (до 26,1%) и дефектов оформления

(заполнения) талонов к сопроводительному листу (до 4,8%) на догоспитальном этапе, а в дневной период – снижение данных показателей (2%, 18 и 3,3% соответственно), и, как следствие, – рост числа случаев постановки правильного диагноза.

Таблица 2

**Результаты диагностики в зависимости от укомплектованности выездных бригад СМП**

Месяц	Состав бригад	Совпадение диагноза		Неверный диагноз		Гипердиагностика		Дефекты заполнения	
		Число случаев	% случаев	Число случаев	% случаев	Число случаев	% случаев	Число случаев	% случаев
Январь	П 360	282	78,3	5	1,3	66	18,3	7	1,9
	Н 340	232	68,2	8	2,4	92	27,1	8	2,4
	Всего: 700 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Февраль	П 298	248	83,2	4	1,3	45	15,1	1	0,3
	Н 286	218	76,2	5	1,7	61	21,3	2	0,7
	Всего: 584 случая медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								

Март	П 408	345	84,6	3	0,7	48	11,8	12	2,9
	Н 325	214	65,8	8	2,5	86	40,2	17	7,9
	Всего: 733 случая медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Апрель	П 363	304	83,7	3	0,8	53	14,6	3	0,8
	Н 391	205	70,4	5	1,7	75	25,8	6	2,1
	Всего: 654 случая медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Май	П 160	138	86,3	1	0,6	21	13,1	0	0
	Н 230	204	88,7	2	0,9	24	10,4	0	0
	Всего: 390 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Июнь	П 210	194	92,4	0	0	16	7,6	0	0
	Н 210	168	80,0	2	0,9	38	18,1	0	0
	Всего: 420 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Июль	П 227	213	93,8	0	0	14	6,2	0	0
	Н 158	134	84,8	0	0	24	15,2	0	0
	Всего: 385 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Август	П 226	208	92,0	0	0	18	8,0	0	0
	Н 224	184	82,1	1	0,5	38	17,0	1	0,5
	Всего: 450 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Сентябрь	П 358	289	80,1	3	83,8	57	15,9	9	2,5
	Н 272	186	68,4	5	1,8	69	25,4	12	4,4
	Всего: 630 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Октябрь	П 430	348	80,9	6	1,4	69	16,1	7	1,6
	Н 318	218	68,6	8	2,5	76	23,9	16	5,0
	Всего: 748 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Ноябрь	П 441	326	73,9	6	1,4	102	23,1	7	1,6
	Н 379	282	74,4	12	3,2	76	20,1	9	2,4
	Всего: 820 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								
Декабрь	П 394	294	74,6	6	1,5	86	21,8	8	2,0
	Н 371	280	75,5	10	2,7	70	18,9	11	2,9
	Всего: 765 случаев медицинской эвакуации пациентов в стационары г. Москвы								

Примечание: П – полная, Н – неполная.

### Обсуждение

Из проанализированного материала выяснено, что в условиях неукомплектованности выездных бригад повышается количество случаев постановки неверного диагноза (до 3,2%), гипердиагностики (до 40,2%) и дефектов заполнения первичной медицинской документации (до 7,9%) на догоспитальном этапе, а при снижении нагрузки – снижение данных показателей (0%, 23,1% и 2,9% соответственно), и, как следствие, – рост числа случаев постановки правильного диагноза.

В условиях неукомплектованности выездных бригад и повышения суточной нагрузки повышается и количество случаев постановки неверного диагноза, гипердиагностики и дефектов заполнения первичной медицинской документации, что в итоге приводит к следующему:

1) неправильной тактике ведения пациента на догоспитальном этапе вследствие переоценки/недооценки симптомов;

2) непрофильной медицинской эвакуации или медицинской эвакуации в непрофильный стационар вследствие переоценки/недооценки симптомов;

3) удлинению времени, необходимого для постановки верного клинического диагноза и, следовательно, несвоевременности оказания медицинской помощи пациенту в стационаре;

4) замене нозологической единицы ее симптомами или осложнениями.

Из всего вышеперечисленного следует, что необходимо проводить дальнейшие исследования с участием пациентов и сотрудников СМП с целью разработки рекомендаций по уменьшению и предупреждению случаев диагностических и лечебно-тактических дефектов, которые способны привести к различным неблагоприятным исходам.

В заключение следует отметить, что основными чертами, отличающими экстренную помощь от других видов медицинской помощи, являются:

безотлагательный характер ее предоставления в случаях оказания экстренной медицинской помощи и отсроченный – при неотложных состояниях (неотложная медицинская помощь);

безотказный характер ее предоставления;

бесплатный порядок оказания СМП;

диагностическая неопределенность в условиях дефицита времени, что вынуждает начать оказание помощи пациенту без надежно верифицированного диагноза [5];

решающее значение фактора времени;

скоротечность большинства неотложных состояний и высокий риск развития осложнений;

сокрытие пациентами или их родственниками истинных обстоятельств, послуживших поводом для вызова СМП;

возможность кардинального изменения диагноза в первые часы после поступления пациента в стационар.

### Заключение

Путь к уменьшению числа случаев выставления ошибочного диагноза нам видится не только в постоянном саморазвитии и самообучении медперсонала; посещениях научно-практических конференций, сообществ, лекций, школ и других мероприятий по специальности; систематическом анализе, разборе и экспертной оценке выявленных дефектов, но и в профилактике эмоционального выгорания, постоянном улучшении условий труда, а также в совершенствовании имеющихся нормативно-правовых актов, так, чтобы существовала не только социальная и правовая защищенность пациентов от некавалифицированных врачей, но и социальная и юридическая защищенность врачей от необоснованных жалоб 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. Тимофеев И.В. Патология лечения. СПб: Северо-Запад, 1999. [Timofeev I.V. Patologiya lecheniya. St. Petersburg: Severo-Zapad; 1999. (In Russ.)]
2. Головин В.С., Мальцев С.В., Чернуха Н.А., Шапкина Н.Б. Материалы к вопросу судебно-медицинской экспертизы дефектов оказания медицинской помощи // Материалы VI Всероссийского съезда судебных медиков. М. – Тюмень, 2005. [Golovin V.S. Mal'tsev S.V.

Chernukha N.A. Shapkina N.B. Materialy k voprosu sudebno-meditsinskoj ekspertizy defektov okazaniya meditsinskoj pomoshchi. Materialy VI Vserossiiskogo s'ezda sudebnykh medikov. М. – Tyumen', 2005. (In Russ.)]

3. Фиалко В.А. Тактическая медицина. 50-летний опыт изучения и практического решения проблем ургентной медицины догоспитального этапа / Издание 2-е, исправленное и дополненное (избранные статьи, очерки, лекции, таблицы, классификации, методические материалы: 1957–2007 гг.). Екатеринбург: изд-во ИРА УТК, 2011 г. 318 с. [Fialko V.A. Takticheskaya meditsina. 50-letnii opyt izucheniya i prakticheskogo resheniya problem urgentnoi meditsiny dogospital'nogo etapa. 2nd ed., rev. and exp. 1957–2007). Ekaterinburg:IRA UTK; 2011. 318 p. (In Russ.)]

4. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 2.12.2009 № 942 «Об утверждении статистического инструментария станции (отделения) больницы...». Приложение № 9. «Инструкция по заполнению учетной формы № 114/у сопроводительного листа станции (отделения) скорой медицинской помощи и талон к нему». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 2.12.2009 942. «Ob utverzhenii statisticheskogo instrumentariya stantsii (otdeleniya) bol'nitsy...». Prilozhenie № 9. (In Russ.)]

5. Письмо Минздрава России № 14-0/10/2-2564, ФФОМС № 7155/30 от 26.09.2012 «О направлении Методических рекомендаций “Скорая медицинская помощь в системе ОМС. Этап становления, перспективы развития”». [Letter of the Ministry of Health of Russia N 14-0/10/2-2564, FFOMS N 7155/30 of 26.09.2012 «O napravlenii Metodicheskikh rekomendatsii “Skoraya meditsinskaya pomoshch' v sisteme OMS. Etap stanovleniya, perspektivy razvitiya”». (In Russ.)]

УДК 616-001.45-001.5

DOI 10.24412/2220-2021-3-101-105

## ХАРАКТЕР ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ВЗРЫВНОЙ ТРАВМЕ МИРНОГО ВРЕМЕНИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ ТЕРРОРИСТИЧЕСКИХ АКТОВ

<sup>1</sup>Трухан А.П., <sup>2</sup>Самохвалов И.М., <sup>2</sup>Скакунова Т.Ю., <sup>2</sup>Ряднов А.А., <sup>2</sup>Гришин М.С., <sup>2</sup>Мясников Н.И.

ГТУ «432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», Минск, Беларусь (220123, г. Минск, пр-т Машерова, 26), e-mail: aleksdoc@yandex.ru  
<sup>2</sup>ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6)

**Цель:** сравнить характер повреждений у пострадавших с взрывной травмой мирного времени (на основании анализа террористических актов в городе Минске 11 апреля 2011 года и в городе Санкт-Петербурге 3 апреля 2017 года). Ретроспективно проанализирована структура повреждений у пострадавших при террористических актах в метро г. Минска 11 апреля 2011 года (195 человек) и г. Санкт-Петербурга 3 апреля 2017 года (55 человек), обратившихся в больничные организации здравоохранения в день взрыва. Между двумя группами не было выявлено статистически значимых различий в локализации повреждений в различных анатомических областях (голова, шея, грудь, живот, таз, позвоночник, конечности) ( $p > 0,05$ ), а также во встречаемости сочетанной травмы ( $p > 0,05$ ). При анализе действия поражающих факторов взрыва у пострадавших при террористическом акте в г. Санкт-Петербурге выявлена более частая встречаемость термического ( $p < 0,001$ ), психогенного ( $p < 0,001$ ) и бароакустического ( $p < 0,01$ ) факторов, а также комбинированных поражений ( $p < 0,001$ ), что вызвано условиями совершения теракта. Тяжесть повреждений, оцененная при помощи шкал AIS/ISS, у пострадавших обеих групп статистически значимо не различалась ( $p > 0,05$ ). Сформулированы особенности повреждений, обусловленные взрывом в замкнутом пространстве, которые определяют основные направления проведения диагностических мероприятий.

**Ключевые слова:** террористический акт, взрывная травма, мирное время, пострадавшие, повреждения.

# CHARACTER OF DAMAGE IN EXPLOSIVE INJURIES OF PEACE TIME: A COMPARATIVE ANALYSIS OF TWO TERRORIST ACTS

<sup>1</sup>Trukhan A.P., <sup>2</sup>Samokhvalov I.M., <sup>2</sup>Skakunova T.Yu., <sup>2</sup>Ryadnov A.A., <sup>2</sup>Grishin M.S., <sup>2</sup>Myasnikov N.I.

<sup>1</sup>432-th Main military clinical medical center, Minsk, Belarus (220123, Minsk, Masherov Ave., 26), e-mail: aleksdoc@yandex.ru

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia (194044, St. Petersburg, Academic Lebedev St., 6)

The objective is to compare the nature of injuries in victims of explosive traumas in (based on the analysis of terrorist attacks in Minsk, Belarus on 11, April, 2011 and in St. Petersburg, Russia, on 3, April, 2017). The structure of injuries in victims of terrorist attacks in the metro in Minsk on 11, April, 2011 (195 people) and St. Petersburg on 3, April, 2017 (55 people) who applied to hospital healthcare organizations on the day of the explosion was retrospectively analyzed. There were no statistically significant differences between the two groups in the localization of injuries in different anatomical regions (head, neck, chest, abdomen, pelvis, spine, extremities) ( $p>0,05$ ), as well as in the incidence of combined traumas ( $p>0,05$ ). When analyzing the action of the damaging factors of the explosion in victims of the terrorist act in St. Petersburg, a more frequent occurrence of thermal ( $p<0,001$ ), psychogenic ( $p<0,001$ ) and baroacoustic ( $p<0,01$ ) factors are vivid, as well as combined lesions ( $p<0,001$ ), which is due to the conditions of the attack. The severity of injuries, assessed using the AIS/ISS scales, did not differ statistically in both groups of victims ( $p>0,05$ ). The features of damage caused by an explosion in a confined space are formulated, which determine the main directions of diagnostic measures.

Keywords: terrorist attack, explosive trauma, peacetime, the injured, injuries.

## Введение

Взрывная травма занимает одно из центральных мест в военно-полевой хирургии. Это связано с большим разнообразием повреждений у раненых, тяжелым течением раневого процесса, нередко сопровождающимся синдромом взаимного отягощения, высокими показателями летальности и инвалидизации [1, 2]. Однако в настоящее время вопросы обследования и лечения раненых и пострадавших с взрывной травмой постепенно перестают быть делом только военных хирургов. Все чаще с данными видами повреждений приходится сталкиваться врачам медицинских организаций Министерства здравоохранения. Во многом это связано с обращениями за медицинской помощью пострадавших вследствие различных террористических актов с применением взрывных устройств [2, 3]. При этом нельзя просто «скопировать» опыт военных хирургов для применения в «гражданском» здравоохранении. Опыт последних десятилетий показал, что как патогенетически, так и клинически взрывная травма военного времени по ряду позиций принципиально отличается от травмы мирного времени, включая травмы, сопутствующие чрезвычайным ситуациям [4].

Отдельно следует учитывать тот факт, что террористические акты сложно предвидеть и спрогнозировать, прием пострадавших зачастую приходится вести в условиях первоначального дефицита врачебного и сестринского медицинского персонала [5]. Массовый характер санитарных потерь, большой общественный резонанс после террористических актов предъявляют исключительно высокие требования к организации медицинской помощи пострадавшим и высокому качеству оказания ее в сжатые сроки [6]. Поэтому проблема оказания хирургической помощи большому числу пострадавших с взрывными повреждениями мирного времени требует дальнейшего изучения. Знание примерной структуры повреждений анатомических областей является основой определения направлений диагностического поиска, что и обусловило проведение данного исследования.

Цель: сравнить характер повреждений у пострадавших с взрывной травмой мирного времени (на основании анализа террористических актов в городе Минске 11 апреля 2011 года и в городе Санкт-Петербурге 3 апреля 2017 года).

## Материал и методы

Работа основана на анализе характера повреждений у двух групп пострадавших при террористических актах в метрополитене, обратившихся за медицинской помощью в больницы организации здравоохранения в день теракта.

Первая группа – 195 пострадавших при взрыве в метрополитене города Минска 11 апреля 2011 года. По экспертным оценкам, мощность взрывного устройства была эквивалентна 5 кг тротила. Взрывное устройство с дополнительными поражающими элементами было установлено у скамейки, расположенной на платформе станции «Октябрьская». В группу вошли 84 мужчины (43,1%), 111 женщин (56,9%), средний возраст –  $31,8\pm 13,9$  года.

Вторая группа – 55 пострадавших при взрыве в метрополитене города Санкт-Петербурга 3 апреля 2017 года. По экспертным оценкам, мощность взрывного устройства была эквивалентна 300 граммам тротила. Террорист совершил самоподрыв взрывного устройства с дополнительными поражающими элементами в вагоне на перегоне между станциями «Сенная площадь» и «Технологический институт». В группу вошли 28 мужчин (50,9%), 27 женщин (49,1%), средний возраст –  $36,2\pm 16,7$  года.

Между группами не было статистически значимых различий по гендерному и возрастному признаку ( $p>0,05$ ). Работа с первичной медицинской документацией проводилась по разрешению руководителей организаций здравоохранения, в которые обращались за медицинской помощью пострадавшие. Для анализа использовали заключительные клинические диагнозы. На основании полученных данных была сформирована таблица в программе Microsoft Office Excel. Были проанализированы виды повреждений, анатомическая область локали-



зации повреждений, наличие сочетанной травмы, клинические проявления воздействия поражающих факторов взрыва, наличие комбинированных поражений.

Полученные данные обрабатывались на персональном компьютере с помощью программ STATISTICA, 10-я версия, и BIOSTAT (для анализа многопольных таблиц сопряженности). Данные, характеризующиеся непараметрическим распределением, представлены в виде  $Me$  (25%–75%), где  $Me$  – медиана, (25%–75%) – 25-й и 75-й процентиля. Ана-

лиз статистической значимости межгрупповых различий встречаемости признаков проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и U-теста Манна – Уитни. Результаты считали достоверно различными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

Учитывая различные варианты повреждений и их локализации, первоочередному анализу подвергались анатомические области, в которых находились повреждения у пострадавших (табл. 1).

Таблица 1

**Повреждения анатомических областей у пострадавших обеих групп**

Анатомические области	1-я группа		2-я группа		Значимость	
	абс.	%	абс.	v%	$\chi^2$	p
Голова	132	67,7	51	92,7	13,71	<0,001
Шея	21	10,8	8	14,5	0,6	>0,05
Грудь	38	19,5	13	23,6	0,24	>0,05
Живот	31	15,9	5	9,1	1,61	>0,05
Таз	18	9,2	3	5,5	0,8	>0,05
Позвоночник	2	1	2	3,6	1,84	>0,05
Конечности	102	52,3	33	60	1,02	>0,05

Как видно из таблицы 1, статистически значимые различия были выявлены только в анатомической области «голова», частота повреждения остальных анатомических областей в обеих группах значимо не различалась. При помощи многопольных таблиц сопряженности было установлено, что в целом статистически значимых различий в удельном весе поврежденных анатомических областей между группами не было ( $\chi^2=5,92$ ;  $p>0,05$ ). Таким образом, можно обобщенно рассматривать полученные данные из обеих групп для получения структуры повреждения при взрывной травме мирного времени: голова – 73,2%, шея – 11,6%, грудь – 20,4%, живот – 14,4%, таз – 8,4%, позвоночник – 1,6%, ко-

нечности – 54,0%.

Следующим этапом исследования стал анализ встречаемости сочетанной травмы (наличие у пациента повреждений в двух и более анатомических областях). В первой группе данный показатель был равен 47,2% (92 из 195), во второй группе – 60,0% (33 из 55) ( $\chi^2=2,82$ ;  $p>0,05$ ). Следовательно, встречаемость сочетанной травмы в обеих группой была одинаковой, обобщенный показатель – 125 из 250 пациентов, 50,0%. Также не было выявлено статистически значимых различий в количестве поврежденных анатомических областей у пострадавших с сочетанной травмой (табл. 2).

Таблица 2

**Количество поврежденных анатомических областей у пострадавших с сочетанной травмой**

Число анатомических областей	1-я группа		2-я группа		Значимость	
	абс.	%	абс.	%	$\chi^2$	p
2	44	47,8	17	51,5	0,13	>0,05
3	23	25	9	27,3	0,07	>0,05
4	15	16,3	2	6,1	2,17	>0,05
5 и более	10	10,9	5	15,1	0,42	>0,05
Итого	92	100,0	33	100,0		

Таким образом, в обеих группах показатели, характеризующие повреждения разных анатомических областей и встречаемость сочетанной травмы, статистически значимо не различались.

Следующим этапом исследования стал анализ проявления разных поражающих факторов взрыва (табл. 3), так как это может влиять на основные виды повреждений в каждой из анатомических областей.

Таблица 3

**Поражающие факторы взрыва у пострадавших обеих групп**

Поражающие факторы взрыва	1 группа		2 группа		Значимость	
	абс.	%	абс.	%	$\chi^2$	p
Бароакустический фактор	93	47,7	38	69,1	7,88	<0,01
Механический фактор	149	76,4	40	72,7	0,32	>0,05

Действие газопламенной струи	18	9,2	18	32,7	19,21	<0,001
Психогенный фактор	16	8,2	17	30,9	19,3	<0,001
Токсический фактор	8	4,1	1	1,8	0,65	>0,05

Как видно из таблицы 3, во второй группе выявлена статистически значимо более частая встречаемость трех поражающих факторов взрыва (бароакустического, термического, психогенного). Преобладание бароакустического и термического факторов мы объясняем некоторыми различиями в совершении анализируемых террористических актов. Так, во второй группе взрыв был осуществлен в более замкнутом пространстве (вагон метрополитена), чем в первой группе (платформа метро). Таким образом, более закрытое пространство не позволило рассеяться объемным поражающим факторам взрыва, что и привело к частой их встречаемости. Преобладание психогенного фактора во второй группе можно объяснить более длительным временем нахождения

пострадавших в очаге массовых санитарных потерь (время, необходимое для прибытия поезда после взрыва на станцию и для эвакуации пострадавших на поверхность).

Более частая встречаемость некоторых поражающих факторов взрыва во второй группе обусловлена и более частой встречаемостью в ней комбинированных поражений (воздействие на организм двух и более поражающих факторов взрыва): в 1-й группе – 35,4%, во 2-й группе – 72,7% ( $\chi^2=24,33$ ;  $p<0,001$ ). Помимо этого, во второй группе среди пострадавших с комбинированными поражениями отмечено статистически значимое большее число воздействующих поражающих факторов взрыва (табл. 4).

Таблица 4

**Количество поражающих факторов взрыва у пострадавших с комбинированными поражениями**

Число поражающих факторов взрыва	1 группа	2 группа	$\chi^2$	p
2	81,2	60,0	5,81	<0,05
3 и более	18,8	40,0		

Таким образом, условия совершения террористического акта обусловили более контактное воздействие поражающих факторов взрыва во второй группе и, соответственно, более частую встречаемость в ней комбинированных поражений.

Анализ характера повреждений в различных анатомических областях показал зависимость их от вида взрывного устройства и условий взрыва.

Более частая встречаемость психогенного фактора во второй группе закономерно привела к более частой встречаемости в ней острой реакции на стресс (острой аффективной реакции) ( $\chi^2=19,3$ ;  $p<0,001$ ). Однако число случаев, когда эти изменения были единственной выявленной у пациента патологией и обусловили госпитализацию в стационар, в обеих группах было сопоставимо: в первой группе – 6 из 195 пациентов (3,1%), во второй группе – 2 из 55 пациентов (3,6%) ( $\chi^2=0,04$ ;  $p>0,05$ ).

Более частая встречаемость термического фактора во второй группе обусловила и более частую встречаемость ожогов кожного покрова ( $\chi^2=26,82$ ;  $p<0,001$ ). При этом в обеих группах преобладали ожоги открытых участков тела: головы (лица) и верхних конечностей (кистей), удельный вес ожогов этой локализации среди общего числа ожогов в обеих группах значимо не отличался: ( $\chi^2=2,4$ ;  $p>0,05$ ) и ( $\chi^2=0,02$ ;  $p>0,05$ ) соответственно.

Более частая встречаемость бароакустического фактора во второй группе стала основной причиной более частой встречаемости бароакустической травмы у пострадавших этой группы ( $\chi^2=7,88$ ;  $p<0,01$ ). Однако удельный вес встречаемости баротравмы с повреждением барабанных перепонок (одной или двух) от общего числа баротравм в каждой группе статистически значимо не отличался (первая группа – 44,1%, вторая группа – 52,6% ( $\chi^2=0,79$ ;  $p>0,05$ )). Также не было выявлено статистически значимых различий между группами по соотношению одно-

сторонней и двухсторонней перфорации барабанной перепонки ( $\chi^2=3,67$ ;  $p>0,05$ ).

Одним из повреждений, значимо более часто встречающихся во второй группе пострадавших, было наличие ушиба легких (первая группа – 1,0%, вторая группа – 12,7% ( $\chi^2=16,93$ ;  $p<0,001$ )), при этом встречаемость ушиба сердца была единичной в обеих группах и значимо не различалась ( $\chi^2=0,92$ ;  $p>0,05$ ). Вероятнее всего, более высокая встречаемость ушиба легких во второй группе была обусловлена более замкнутым пространством при взрыве и более резким повышением давления взрывной волны.

При равной встречаемости в обеих группах механического фактора было установлено более частое наличие черепно-мозговой травмы во второй группе (первая группа – 32,8%, вторая группа – 70,9% ( $\chi^2=25,69$ ;  $p<0,001$ )). При этом преобладающий удельный вес сотрясения головного мозга среди черепно-мозговых травм в каждой группе был одинаковым (первая группа – 84,4%, вторая группа – 82,1% ( $\chi^2=0,09$ ;  $p>0,05$ )).

Не было выявлено статистически значимых различий по встречаемости повреждений полых ( $\chi^2=0,02$ ;  $p>0,05$ ) и паренхиматозных ( $\chi^2=0,57$ ;  $p>0,05$ ) органов брюшной полости.

Во второй группе выявлено более частое повреждение мягких тканей различной степени выраженности (ссадины, ушибы, раны, изолированные и в комбинациях) (первая группа – 64,6%, вторая группа – 83,6% ( $\chi^2=7,23$ ;  $p<0,01$ )), однако по наличию более тяжелых повреждений различий выявлено не было. Так, следует отметить практически одинаковые показатели встречаемости переломов костей конечностей у пострадавших обеих групп (первая группа – 20,5%, вторая группа – 21,8% ( $\chi^2=0,04$ ;  $p>0,05$ )), а также переломов длинных трубчатых костей (первая группа – 17,4%, вторая группа – 16,4% ( $\chi^2=0,03$ ;  $p>0,05$ )). Также не было выявлено статистически

значимых различий во встречаемости отрыва конечности (первая группа – 1,2%, вторая группа – 1,8% ( $\chi^2=0,01$ ;  $p>0,05$ )), а также во встречаемости остальных случаев повреждения магистральных сосудов ( $\chi^2=0,61$ ;  $p>0,05$ ).

Объективная тяжесть повреждений была оценена при помощи шкал AIS/ISS:

– первая группа – значения ISS от 1 до 41, Me (25%–75%) – 1 (1–3);

– вторая группа – значения ISS от 1 до 43, Me (25%–75%) – 2 (1–6).

Между пострадавшими обеих групп не было получено статистически значимых различий по тяжести повреждений: ( $U=4525$ ;  $p>0,05$ ).

Таким образом, более частая встречаемость ряда факторов взрыва во второй группе, обусловленная более замкнутым пространством при совершении теракта и временем эвакуации пострадавших, привела к более частой встречаемости у пострадавших соответствующих повреждений. Однако тяжесть полученных повреждений в обеих группах статистически значимо не отличалась. Это позволяет объединить полученные данные по пострадавшим в представленных террористических актах мирного времени для проведения дальнейших исследований.

## Выводы

1. В локализации повреждений в различных анатомических областях ( $p>0,05$ ) и во встречаемости сочетанной травмы ( $p>0,05$ ) у двух групп пострадавших при террористических взрывах в метрополитене не было выявлено статистически значимых различий, что подтверждает сходные тенденции в локализации повреждений при взрыве в замкнутом пространстве.

2. При анализе действия поражающих факторов взрыва у пострадавших при террористическом акте в г. Санкт-Петербурге выявлена более частая встречаемость термического ( $p<0,001$ ), психогенного ( $p<0,001$ ) и бароакустического ( $p<0,01$ ) факторов, а также комбинированных поражений ( $p<0,001$ ), что вызвано условиями совершения теракта.

3. Тяжесть повреждений, оцененная при помощи шкал AIS/ISS, у пострадавших обеих групп статистически значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей / Под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 672 с. [Gumanenko E.K., Samohvalov I.M., editors. Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 672 p. (In Russ.)]

2. Взрывные поражения: Руководство для врачей и студентов / Под ред. Э.А. Нечаева. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2002. 656 с. [Nechaev E.A., editor. Vzryvnye porazheniya: Guide for doctors. St. Petersburg: Foliant; 2002. 656 p. (In Russ.)]

3. Сорока В.В. Взрывная травма. Что делать? СПб.: ООО «ИПК «Береста», 2015. 488 с. [Soroka V.V. Vzryvnaya travma. Chto delat'? St. Petersburg: Beresta; 2015. 488 p. (In Russ.)]

4. Анисин А.В., Денисов А.В., Шаповалов В.М. Оценка минно-взрывной травмы нижних конечностей // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2. С. 215–218. [Anisin A.V., Denisov A.V., Shapovalov V.M. The severity degree estimation for the lower extremity blast injury. Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii. 2019; 2; 215–218. (In Russ.)]

5. Саввин Ю.Н., Кудрявцев Б.П. Организация оказания хирургической помощи при минно-взрывных повреждениях в чрезвычайных ситуациях: Учебное пособие для врачей. М.: ФГБУ «ВЦМК «Защита», 2016. 35 с. [Savvin Yu.N., Kudryavtsev B.P., Organizatsiya okazaniya khirurgicheskoi pomoshchi pri minno-vzryvnykh povrezhdeniyakh v chrezvychainykh situatsiyakh. Textbook. Moscow: VCMK Zashchita; 2016. 35 p. (In Russ.)]

6. Шаповалов В.М., Гладков Р.В. Взрывные повреждения мирного времени: эпидемиология, патогенез и основные клинические проявления // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 3. С. 5–16. [Shapovalov V.M., Gladkov R.V. Explosive damage in peacetime: epidemiology, pathogenesis and main clinical manifestations. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh. 2014; 3; 5–16. (In Russ.)]

## ОСОБЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРЕДИКТОРЫ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19

<sup>1</sup>Алексеева Т.А., <sup>1</sup>Луцай Е.Д., <sup>2</sup>Железнов Л.М., <sup>1</sup>Шехтман А.Г., <sup>1</sup>Володин А.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7), e-mail: orgma@esoo.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: med@kirovgma.ru

**Цель:** провести анализ имеющихся научных данных по вопросам инструментальной диагностики и предикторам распространенного поражения легких при COVID-19. В обзоре литературы приведены данные касательно семиотики, локализации и динамики развития пневмонии, вызванной COVID-19, а также об эффективности применения томографии для дифференциальной диагностики вирусных пневмоний. Рассмотрены данные об эффективности, а также существующие в условиях пандемии ограничения и недостатки применения компьютерной томографии. Приведены данные исследований, посвященных определению предикторов распространенного поражения легких COVID-19, к ним относятся: старший возраст пациентов, наличие коморбидной патологии, в первую очередь ожирения, отсутствие адаптации к аэробным нагрузкам. Полученные данные могут быть основой для практических исследований, позволяющих разработать стратегию эффективного применения КТ для диагностики пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: компьютерная томография, COVID-19, вирусная пневмония, инструментальная диагностика.

## PECULIAR FEATURES OF INSTRUMENTAL EXAMINATION AND PREDICTORS IN CASES OF SEVERE COVID-19 LUNG DAMAGE

<sup>1</sup>Alekseeva T.A., <sup>1</sup>Lutsai E.D., <sup>2</sup>Zheleznov L.M., <sup>1</sup>Shekhtman A.G., <sup>1</sup>Volodin A.V.

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St./M. Gor'ky St./Dmitrievsky Lane, 6/45/7), e-mail: orgma@esoo.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

**The objective of the research is to analyze the available scientific data on instrumental evaluation and predictors of extensive COVID-19-related lung damage. The literature review provides data on symptomatology, localization and dynamics of the development of pneumonia caused by COVID-19. The data on both, effectiveness of the use of computed tomography for differential diagnosis of viral pneumonia and restrictive regulations and disadvantages of its use amid the pandemic, are considered. The data on predictors of severe COVID-19 lung damage are presented, as well, such as: patients' older age, comorbid pathology, primarily obesity, and lack of adaptation to aerobic activity. So, we can conclude that the obtained data can serve as the basis for practical research in order to develop a strategy for effective use of CT for diagnosis of pneumonia caused by a new coronavirus infection.**

Keywords: computed tomography, COVID-19, viral pneumonia, instrumental examination.

### Введение

На сегодня главным методом, позволяющим достоверно установить диагноз COVID-19, является проведение полимеразно-цепной реакции (ПЦР) мазков из носоглотки и ротоглотки [1, 2]. При этом существует ряд исследований, подчеркивающих недостаточную высокую (от 22%) чувствительность метода ПЦР [1, 3–5]. Если учесть широкую заболеваемость новой коронавирусной инфекцией и высокую эпидемиологическую и социальную значимость, становится очевидным актуальность своевременной и эффективной диагностики COVID-19 [3, 6]. При этом развитие вирусной пневмонии и ее осложнений является ключевым моментом патогенеза коронавирусной инфекции, следовательно, важной является

инструментальная диагностика поражения нижних дыхательных путей [2, 3, 7].

**Цель:** провести анализ имеющихся научных данных по вопросам инструментальной диагностики и предикторам распространенного поражения легких при COVID-19.

### Материал и методы

Данное исследование представляет собой обзор литературы по выбранной теме. Сбор литературы проводился в период с 1.02.2021 г. по 20.02.2021 г. За основу были взяты публикации за 2019–2021 гг., в период распространения новой коронавирусной инфекции. Использовались опубликованные работы на русском и английском языках. Поиск публикаций

на русском языке проводился с применением баз данных Elibrary.ru, КиберЛенинка, Google scholar, на английском – с применением Google scholar, PubMed в период с 1.02.2021 по 20.02.2021 г.

Стратегия электронного поиска на PubMed включала ограничение по наличию поисковых слов в заголовке/резюме статей (Title/Abstract), наличие полного текста публикации в свободном доступе (Free full text), ограничение по виду «люди» (Humans), по возрасту «взрослые» (Adults). Критерием отбора статей было наличие проведенного оригинального клинического исследования или анализа существующих литературных данных. Были извлечены публикации, посвященные особенностям изменений, выявляемых при компьютерной томографии (КТ) легких при COVID-19, динамике КТ-изменений, дифференциальной диагностике пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, от других вирусных пневмоний на основании данных инструментальных обследований, а также предикторам распространенного течения пневмонии, вызванной COVID-19. Были исключены исследования, основой которых являлись анализ клинических и лабораторных проявлений и особенности лечения новой коронавирусной инфекции. Поиск по другим электронным базам данных проводился по аналогичной стратегии.

Использованные поисковые запросы на русском языке включали: COVID-19, компьютерная томография, инструментальная диагностика, дифференциальная диагностика, возраст, пол, раса, предикторы распространенного течения. Использованные поисковые запросы на английском языке включали: COVID-19, CT, COVID-19 AND predictors, COVID-19 AND age, COVID-19 AND sex, COVID-19 AND race, COVID-19 and weight.

Было использовано эмпирическое и теоретическое обобщение данных.

## Результаты и их обсуждение

К инструментальным методам диагностики вирусной пневмонии относятся: спирометрия, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Каждый из этих методов обладает своими достоинствами и недостатками [1, 2, 3, 7]. Спирометрия позволяет оценить тяжесть дыхательной недостаточности, но не отражает морфологии и динамики патологического процесса в легких [2]. Рентгенография органов грудной клетки позволяет определить наличие вирусной пневмонии, но с меньшей чувствительностью, чем КТ. Кроме того, проведение рентгенографии пациентам без клинических признаков заболевания не дает объективного представления о состоянии легочной ткани, так как инкубационный период заболевания составляет до 14 дней и патология легких не всегда успевает развиться на начальной стадии заражения [1].

УЗИ может быть применено для быстрого неинвазивного мониторинга состояния пациента, но обладает меньшей информативностью, чем КТ [3, 8]. МРТ является высокоинформативным методом, однако не так актуален для диагностики изменений в легких и доступен далеко не для всех организаций и специалистов [1, 2, 9].

«Золотым стандартом» в инструментальной диагностике изменений легких при COVID-19 является компьютерная томография [3, 7, 8]. Доказано,

что чувствительность проведения мультиспиральной компьютерной томографии при визуализации признаков поражения легких COVID-19 составляет до 97%, положительный предсказательный уровень – до 37%, суммарная чувствительность достигает 89% [8, 9, 10]. Согласно отечественным исследованиям, в случае применения КТ у пациентов с известным положительным результатом ПЦР-теста на вирусную инфекцию чувствительность метода достигает 100% [4, 11].

Ранними и наиболее часто встречающимися проявлениями вирусной пневмонии на КТ-снимках являются уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» округлой формы, различной степени протяженности, с признаками консолидации [12–14]. Морфологическим субстратом «матового стекла» являются альвеолы, частично заполненные экссудатом, клеточным детритом и гиалиновыми мембранами, что приводит к частичному снижению пневматизации ткани [15]. Вследствие дальнейшего диффузного альвеолярного вирусного повреждения происходят процессы десквамации эндотелия легочных капилляров и базальной мембраны, активация фиброза. Визуализируются полигональные ретикулярные изменения внутри участков «матового стекла» и процессы консолидации [16–17]. Утолщение междольковых перегородок в совокупности с вышеописанными изменениями формируют симптом «булыжной мостовой» [18].

При продолжающемся накоплении патологического содержимого в просвете альвеол на снимках появляются полностью безвоздушные участки легочной ткани по типу консолидации, как правило, окруженные по периферии зоной «матового стекла», получившие название «симптом ободка» [8, 12, 24].

Диагностически значимым признаком, характерным для более поздних сроков динамики коронавирусной пневмонии, является симптом воздушной бронхографии – визуализация воздушных просветов бронхов внутри фиброзно уплотненных участков [8, 20]. Еще одним часто встречающимся признаком является симптом «обратного ободка», формирующийся в том случае, когда зона консолидации в виде полосы окружает участок «матового стекла» [8, 19–20].

Для вышеописанных изменений характерны преимущественно базальная и субплевральная локализация, поражение перибронхиальных отделов, а также мультифокальное двустороннее распределение [21–22]. Вероятно, локализация поражения обусловлена анатомическими особенностями строения легких и связана с большим количеством долек в вышеуказанных анатомических областях и как следствие – большим числом перегородок [23].

Все вышеописанные изменения максимальны в визуальном проявлении и выражено выявляются на 5–12-е сутки заболевания [12, 23]. Первыми на КТ визуализируются изменения по типу «матового стекла». Для этого процесса характерна достаточно медленная динамика с постепенным преобладанием процессов консолидации и фиброза, в частности, картины «булыжной мостовой», проявление которой характерно для 10-го дня болезни. Эти изменения регрессируют в течение 2 недель в случае неосложненного течения и более чем за 4 недели в случае распространенного поражения легких [20, 23]. В связи с этим доказана нецелесообразность проведения КТ чаще, чем раз в 5–7 дней [24].

Что касается применения КТ для дифференциальной диагностики пневмонии, вызванной COVID-19, в соответствии с исследованием Ю.Ю. Корина и соавторов (2020), изменения, определяющие компьютерной томографией при COVID-19, не отличаются от КТ-признаков пневмоний, вызванных другими коронавирусами [25]. Ряд авторов отмечают абсолютную идентичность КТ-картины пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, с другими вирусными пневмониями [13, 25, 26]. Другие авторы отмечают одним из значимых дифференциально-диагностических признаков новой инфекции преимущественную базальную и субплевральную локализацию процесса и более редкое формирование плеврального выпота [15, 27, 28]. В исследовании L. Gattinoni и соавторов (2020) значимым в отличии коронавирусной пневмонии от других указывается нетипично большой газовый объем легких в сочетании с гипоксемией [29].

Согласно ряду исследований, использование КТ для диагностики COVID-19 ограничено, что обусловлено его невысокой специфичностью и прогностической способностью [8, 10, 19].

Ограничениями применения КТ также являются недостаточная оснащенность медицинских организаций соответствующим оборудованием; технические сложности по проведению КТ у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ); необходимость обеспечения высокого уровня противозидемических мероприятий в кабинетах и среди персонала, выполняющего КТ-диагностику [12, 24]. При этом для эффективного анализа результатов обследования КТ должны проводить минимум два рентгенолога, имеющие опыт работы в торакальной радиологии, с привлечением третьего независимого эксперта в случае расхождения мнений, что усложняет проблему кадрового обеспечения [30, 31]. Особое значение при этом принимает определение контингентов пациентов, наиболее подверженных тяжелому течению заболевания и распространенному поражению легких COVID-19 [32, 33].

Ряд опубликованных исследований свидетельствует о том, что, несмотря на то, что КТ-изменения в легких встречались в том числе и у бессимптомных пациентов [8, 21], с увеличением процента пораженной легочной ткани на КТ-снимках ухудшался жизненный прогноз и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции [34, 35]. N. Hashemi-Madani и соавторы (2020) выявили, что наличие признаков утолщения бронхиальной стенки с последующим развитием картины «бульжной мостовой» с большей вероятностью было связано с тяжелыми случаями инфекции COVID-19 [36].

Выявлено, что одним из первых предикторов тяжелого течения является возраст пациентов: риск смерти увеличивается в среднем на 8,6% на каждые 5 лет [2, 32, 35, 37, 38]. Для лиц старших возрастных групп характерны тяжелое течение и атипичность проявлений заболевания. Это может быть связано с физиологическими изменениями в органах и системах организма, происходящих с возрастом, старческой астенией, а также сопутствующими заболеваниями [2, 33].

У детей инфекционный процесс развивался редко, были характерны более легкое течение и незначительные изменения на КТ-изображениях [26, 36]. При этом для детей характерна повышенная частота коинфекции по сравнению со взрослыми, что

может быть объяснено особенностями анатомии и иммунной системы [39].

Отметим, что в ряде исследований доказано, что статистически значимой ассоциации фактора пола с общей выживаемостью не выявлено [32]. В других исследованиях обнаружено, что для мужчин характерно более тяжелое течение коронавирусной пневмонии [17]. Согласно исследованию, проведенному S.A. Rasmussen и соавторами (2020), беременность не является фактором развития тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [40].

Фактором развития распространенного поражения легких являлось наличие коморбидной патологии, в частности сердечной недостаточности [33, 36, 38]. Существенную роль оказывало наличие ожирения [33, 42]. Вероятно, патологические процессы, связанные с избытком висцеральной жировой ткани, усиливают иммунологическую дисрегуляцию, что вызывает удлинение периода до элиминации вируса, а следовательно, опасности заражения окружающих и тяжесть патологических изменений. [19]. При этом, наличие избыточной массы тела субъективно скрывает признаки истощения, что может повлиять на эффективность лечебных и восстановительных мероприятий [19].

Фактором неблагоприятного течения коронавирусной инфекции установлено отсутствие адаптации к аэробным нагрузкам, что может быть связано с меньшей распространенностью заболеваний, потенцирующих данную инфекцию, особенно ожирения и сахарного диабета [41, 42].

В качестве маркеров неблагоприятного течения были выявлены повышенный уровень воспалительных реактивов в крови: Д-димера, ферритина, С-реактивного белка, IL-6, а также снижение содержания лимфоцитов и увеличение общего числа лейкоцитов. [41, 42]

## Заключение

Таким образом, КТ является эффективным инструментальным методом диагностики пневмонии, вызванной COVID-19, позволяющим проследить динамику процесса и провести дифференциальную диагностику от других вирусных пневмоний. В условиях пандемии ее применение может иметь особое значение для определения контингента пациентов, наиболее подверженных тяжелому течению заболевания и распространенному поражению легких COVID-19, к предикторам которого относятся старший возраст пациентов, коморбидная патология, в первую очередь ожирение, отсутствие адаптации к аэробным нагрузкам. Эти данные могут быть основой для практических исследований, позволяющих разработать стратегию эффективного применения КТ для диагностики пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) // Пульмонология.

2020. № 30 (5). С. 658–670. [Tyurin I.E., Strutynskaya A.D. Visualization of changes in the lungs during coronavirus infection (literature review and own data). *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 658–670. (In Russ.)]
2. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 от 08.02.2021 г. Москва, 2021. 261 с. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya RF «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Versiya 10; 08.02.2021. Moscow, 2021. 261 p. (In Russ.)] Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Vremennye\\_MP\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Vremennye_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf) Ссылка активна на 15.02.2021.
  3. Терновой С.К., Серова Н.С., Беляев А.С. и соавт. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2020. № 10 (1). С. 8–15. [Ternovoi S.K., Serova N.S., Belyaev A.S., et al. COVID-19: First Results of Radiation Diagnostics in Response to New Challenge. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2020; 10 (1): 8–15. (In Russ.)]
  4. Ипатов В.В., Магомедова С.А., Шершнев С.В. и соавт. Медицинская визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 82–96. [Ipatov V.V., Magomedova S.A., Shershnev S.V., et al. Medical imaging of changes in the lungs during coronavirus infection. *Practical pulmonology*. 2020; 1: 82–96. (In Russ.)]
  5. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
  6. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard // WHO Available at: URL: <https://covid19.who.int> (accessed: 14.02.2021).
  7. Ai T., Yang Z., Hou H. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020; 296 (2): E32–E40. DOI: 10.1148/radiol.20200642.
  8. Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) // Вестник рентгенологии и радиологии. 2020. № 101 (2). С. 72–89. [Sinityn V.E., Tyurin I.E., Mit'kov V. Interim Consensus Guidelines of the Russian Society of Radiologists and Radiologists (PORR) and the Russian Association of Ultrasound Diagnostic Specialists in Medicine (RASUDM) «Methods of Radiological Diagnosis of Pneumonia in New Coronavirus Infection COVID-19» (version 2). *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2020; 101 (2): 72–89. (In Russ.)]
  9. Петриков С.С., Попова И.Е., Муслимов Р.Ш. и соавт. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2020. № 10 (2). С. 14–26. [Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.SH., et al. Possibilities of computed tomography in assessing the degree of lung damage in patients with COVID-19 under dynamic observation. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2020; 10 (2): 14–26. (In Russ.)]
  10. Kim H., Hong H., Yoon S.H. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020; 296 (3): E145–E155. DOI: 10.1148/radiol.202001343.
  11. Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Особенности пневмоний, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2 (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 78. С. 135–146. [Bazykina E.A., Trocenko O.E. Features of pneumonia caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 (literature review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2020; 78: 135–146. (In Russ.)]
  12. Михайлов А.Н., Нечипоренко А.С., Водянова О.В. КТ-семиотика COVID-19 // Современные достижения белорусской и мировой медицинской науки и практики. 2020. № 6. С. 4–8. [Mihailov A.N., Nechiporenko A.S., Vodyanova O.V. CT semiotics of COVID-19. *Sovremennye dostizheniya belorusskoi i mirovoi meditsinskoi nauki i praktiki*. 2020; 6: 4–8. (In Russ.)]
  13. Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А. и соавт. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – № 10 (2). – С. 27–38. [Ustyuzhanin D.V., Bel'kind M.B., Gaman S.A. et al. CT picture of coronavirus disease: results of the work of the COVID center based on the National Medical Research Center of Cardiology. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2020; 10 (2): 27–38. (In Russ.)]
  14. Zhang Q., Xu Q., Chen Y.Y., et al. Clinical characteristics of 41 patients with pneumonia due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in Jilin, China. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 961. DOI: 10.1186/s12879-020-05677-1.
  15. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и соавт. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 // Пульмонология. 2020. № 30 (5). С. 519–532. [Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova ZH.R., et al. Features of the pathological anatomy of the lungs with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 519–532. (In Russ.)]
  16. Araujo-Filho J.A.B., Sawamura M.V.Y., Costa A.N. et al. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? *J. Bras. Pneumol.* 2020; 46 (2): e20200114. DOI: 10.36416/1806-3756/e20200114.
  17. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 141 (20): 1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
  18. Chen C., Wang X., Dong J. et al. Temporal lung changes in high-resolution chest computed tomography for coronavirus disease 2019. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(9):300060520950990. DOI: 10.1177/0300060520950990.
  19. Gualtieri P., Falcone C., Romano L. et al. Body Composition Findings by Computed Tomography in SARS-CoV-2 Patients: Increased Risk of Muscle Wasting in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (13): 4670. doi: 10.3390/ijms21134670.
  20. Yang, W., Sirajuddin, A., Zhang, X. et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020; 30: 4874–4882. doi: 10.1007/s00330-020-06827-4.
  21. Войтенков В.Б., Марченко Н.В., Скрипченко Н.В. и соавт. Значение инструментальных методов в диагностике пневмонии при коронавирусной инфекции // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2020. № 1. С. 20–24. [Vojtenkov V.B., Marchenko N.V., Skripchenko N.V. The value of instrumental methods in the diagnosis of pneumonia in coronavirus infection. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2020; 1: 20–24. (In Russ.)]
  22. Zhang H., Jiang X.J., Liu X.H., Ma H., et al. Chest computed tomography (CT) findings and semiquantitative

- scoring of 60 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective imaging analysis combining anatomy and pathology. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0238760. doi: 10.1371/journal.pone.0238760.
23. Nagpal P., Narayanasamy S., Vidholia A. et al. Imaging of COVID-19 pneumonia: Patterns, pathogenesis, and advances. *Br. J. Radiol.* 2020; 93 (1113): 20200538. DOI: 10.1259/bjr.20200538.
24. Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. № 9 (3). С. 25–32. [Demidova T.YU., Volkova E.V., Grickevich E.YU. Obesity and COVID-19: a fatal link. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2020; 9 (3): 25–32. (In Russ.)]
25. Корин Ю.Ю., Куколь Л.В. Вирусные пневмонии: особенности диагностики, течения и лечения // Медицинский альянс. 2020. 8 (4). С. 32–39. [Korin Yu.Yu., Kukol' L.V. Viral pneumonia: features of diagnosis, course and treatment. *Meditsinskii al'ians*. 2020; 8 (4): 32–39. (In Russ.)]
26. Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корюкина И.П. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы) // Пермский медицинский журнал. 2020. 37 (2). С. 5–14. [Furman E.G., Repetskaya M.N., Koryukina I.P. Lesions of the lower respiratory tract and lungs in children and adults with COVID-19 coronavirus infection: similarities and differences (literature review). *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2020; 37 (2): 5–14. (In Russ.)]
27. Altmayer S., Zanon M., Pacini G.S., et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020; 30 (12): 6485–6496. DOI: 10.1007/s00330-020-07018-x.
28. Петровичев В.С., Мелехов А.В., Сайфуллин М.А. и соавт. Компьютерная томография при коронавирусной инфекции: дифференциальный диагноз на клинических примерах // Архив внутренней медицины. 2020. 10 (55). С. 357–371. [Petrovichev V.S., Melekhov A.V., Sajfullin M.A., et al. Computed tomography for coronavirus infection: differential diagnosis based on clinical examples. *Arhiv vnutrennei meditsiny*. 2020; 10 (55): 357–371. (In Russ.)]
29. Gattinoni L., Busana M., Camporota L. et al. COVID-19 and ARDS: the baby lung size matters. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (1): 133–134. DOI: 10.1007/s00134-020-06324-8.38.
30. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Лучевая диагностика и терапия. 2020. № 11 (1). С. 18–25. [Speranskaya A.A. Radial manifestations of the new coronavirus infection COVID-19. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2020; 11 (1): 18–25. (In Russ.)]
31. Raptis C.A., Hammer M.M., Short R.G. et al. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. *AJR (Am. J. Roentgenol)*. 2020; 215 (4): 839–842. DOI: 10.2214/AJR.20.23202.
32. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и соавт. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов российской ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 19 (3). С. 127–150. [Tkacheva O.N., Kotovskaya YU.V., Aleksanyan L.A. et al. New coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: features of prevention, diagnosis and treatment. The agreed position of the experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (3): 127–150. (In Russ.)]
33. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1966. DOI:10.1136/bmj.m1966.
34. Xiang C., Huang L., Xia L. Mobile chest X-ray manifestations of 54 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (46): e23167. doi: 10.1097/MD.00000000000023167.
35. Colombi D., Bodini F.C., Petrini M., et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2020; 296 (2): E86–E96. doi: 10.1148/radiol.2020201433.44.
36. Levin R.A., Tsao H.S., Amanullah S., et al. COVID-19 in Pediatric Patients: Observations from the Initial Phase of the Global Pandemic in Rhode Island. *R I Med J* (2013). 2021; 104 (1): 55–60.
37. Chen N., Zhou M., Dong X. J. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
38. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, march 1–30, 2020. *MMWR Morb. Mortal WklyRep*. 2020; 69 (15): 458–64. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
39. Xia W., Shao J., Guo Y. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (5): 1169–1174. doi: 10.1002/ppul.24718.
40. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (5): 415–426. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
41. Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Ромасенко Л.В. и соавт. COVID-19 у лиц, адаптированных к аэробной нагрузке // Пульмонология. 2020. № 30 (5). С. 553–560. [Tret'yakov A.Yu., Zaharchenko S.P., Romasenko L.V., et al. *COVID-19 in aerobic-adapted individuals. Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 553–560. (In Russ.)]
42. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.



## АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ МИКРОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ И ЛОР-ОБЛАСТЕЙ

Казакова Ю.М.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83).

**Цель:** проведение анализа научных публикаций для определения широты использования показателя микрокристаллизации ротовой жидкости с целью диагностики, оценки эффективности лечения и прогнозирования развития заболеваний челюстно-лицевой и ЛОР-области. Проведен анализ доступных источников специальной литературы, содержащей информацию об использовании показателя микрокристаллизации ротовой жидкости, глубина исследования – 12 лет (2008–2020 гг.). Анализ специальных литературных источников продемонстрировал, что показатель микрокристаллизации с успехом использовался для диагностики, оценки эффективности лечебных мероприятий и прогнозирования течения при целом ряде патологических процессов в челюстно-лицевой и ЛОР-области. Сделан вывод об эффективности использования данного показателя, что позволяет его рекомендовать к более широкому применению.

**Ключевые слова:** показатель микрокристаллизации, ротовая жидкость, кристаллизация, фация, прогнозирование, инфекционно-воспалительный процесс.

## ANALYSIS OF THE APPLICATION OF THE INDICATOR OF MICROCRYSTALLIZATION OF ORAL FLUID FOR THE PURPOSE OF DIAGNOSING AND PREDICTING THE DEVELOPMENT OF DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL AND OTORINOLARYNGOLOGICAL REGION

Kazakova Y.M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus (220116, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83).

**Purpose:** analysis of scientific publications to determine the breadth of use of the indicator of microcrystallization of the oral fluid in order to diagnose, evaluate the effectiveness of treatment and predict the development of diseases of the maxillofacial and ENT region. The analysis of the available sources of special literature containing information on the use of the indicator of microcrystallization of the oral fluid, the depth of the study is 12 years (2008–2020). The analysis of special literary sources has shown that the microcrystallization indicator has been successfully used for diagnostics, assessing the effectiveness of therapeutic measures and predicting the course in a number of pathological processes in the maxillofacial and ENT region. The conclusion is made about the efficiency of using this indicator, which allows it to be recommended for wider application.

**Keywords:** microcrystallization index, oral fluid, crystallization, facies, prediction, infectious-inflammatory process.

### Введение

Возможности диагностики заболеваний различной этиологии и локализации по данным кристаллической структуры биологических жидкостей (БЖ) человека (интерпретации образующихся микроструктур) в настоящее время активно развиваются и внедряются в практическую медицину, успешно разрабатывается новое диагностическое направление – клиническая кристаллография.

Структура биологических жидкостей человеческого организма содержит пласт информации об органах, системах организма и его гомеостазе. Развитие патологического процесса влечет за собой изменения в структуре кристалла, определенным образом меняет его качественные и количественные характеристики [1–5].

В настоящее время к приоритетным направлениям науки относят разработку и внедрение в практическую медицину неинвазивных методов исследования. К ним относится и исследование ротовой жидкости (РЖ), которую можно забирать у пациента в необходимом объеме и без ограничения частоты.

Забор РЖ не связан с инвазивными манипуляциями и может осуществляться не только в стенах лечебно-профилактического учреждения, но и на дому.

Для получения информации о кристаллической структуре необходимо перевести биологический материал из жидкого фазового состояния в твердое. В результате информация молекулярного уровня переходит в формат, доступный визуальному анализу, и появляется возможность ее практического использования в прикладных и исследовательских целях [3]. Варианты осуществления дегидратационного процесса можно разделить на две группы.

I. Инициированный кристаллогенез, при котором дегидратации подвергают не чистую биологическую жидкость, а систему «биосреда – базисное кристаллообразующее вещество». Его принцип заключается в способности кристаллообразующего вещества изменять нормальное образование кристаллических структур при добавлении его в кристаллообразующий раствор. При этом чаще используют тизиграфический метод исследования с добавлением в биологическую жидкость соединений  $\text{CuCl}_2$  или  $\text{NaCl}$  [6].

II. Свободная кристаллизация, в ситуации, когда дегидратации (высушиванию) подвергают непосредственно анализируемую БЖ. Наиболее часто используют следующие два метода ее реализации.

1. Метод краевой дегидратации, заключающийся в замедленном фазовом переходе жидкокристаллических структур (систем «липид – вода», «липид – белок – вода») в кристаллическое состояние. Сформированные кристаллические структуры (сферолиты, дендриты, веерные и др.) можно наблюдать только в поляризованном свете за счет их способности к анизотропии (двулучепреломлению), в связи с чем эти структуры получили название «анизоморфоны».

Метод краевой дегидратации биологических жидкостей осуществляется следующим образом. На предметное стекло наносят около 20 мкл БЖ и затем накрывают его покровным стеклом. Дегидратация длится медленно, в течение 3–4 суток. Испарение воды происходит через зазор между поверхностью предметного и покровного стекла при температуре 25°C и относительной влажности 55–60%. Исследование анизоморфонов проводят с помощью поляризационного микроскопа [7].

2. Суть метода клиновидной дегидратации состоит в том, что в процессе испарения воды в капле БЖ происходит перераспределение растворенных веществ в строгом соответствии с их осмотической активностью, гидрофильностью, молекулярным весом, агрегатным состоянием и другими физико-химическими свойствами.

Для этого капля биологической жидкости (0,01–0,02 мл) помещается на горизонтальную прозрачную подложку, например, предметное стекло, и высушивается при температуре 20–25°C, относительной влажности 65–70% и минимальной подвижности окружающего воздуха. При полной дегидратации капли получают высушенную пленку – фацию, которую исследуют под микроскопом с разной степенью увеличения, оценивая качественные и количественные характеристики построения ее структур.

Фацию биожидкости условно можно разделить на несколько концентрически расположенных зон. Внутри каждой из них сохраняется однотипность структурных элементов, могут наблюдаться свой рисунок и порядок расположения структур. В фации ротовой жидкости принято выделять следующие зоны: центральную (солевою) и периферическую (белковую) [3, 7].

Существует достаточно большое число различных принципов описания образующихся при дегидратации РЖ микроструктур. В фокус интересов исследователей попали морфологические элементы всех трех зон фации, а также их количественное соотношение между собой в норме и при изменениях, возникающих в результате патологических процессов.

В ряде работ исследователи описывают отдельные патологические изменения, которые появляются в тех или иных зонах фаций РЖ при различных патологических состояниях. При этом оценке могут подвергаться вид кристаллов, форма, характер ветвления, отдельные характеристики кристаллов – длина, ширина, угол ветвления, число микроотростков, наличие и форма трещин в краевой зоне, степень пигментации центральной зоны фации и т.д. [8, 9, 10, 11]. Наиболее часто исследуют такие параметры фации ротовой жидкости, как степень восстановления структуры кристаллов и прозрачность краевой зоны

[12], размеры и гомогенность белковых депозитов, структуру границы между наружной и внутренней зонами, толщину и интенсивность кристаллообразования [13, 14], появление структурных элементов в бесструктурной в норме периферической зоне [15].

В зависимости от формы кристаллических структур, их ориентации и плотности кристаллического рисунка центральной зоны фации РЖ П.А. Леус (1977) выделил три типа микрокристаллизации (МКС) [16]. Первый тип МКС характеризуется наличием удлинённых, призматической формы кристаллических структур, чаще с радиальной ориентацией. Второй тип представлен изометрическими кристаллами без четкой пространственной ориентации. Третий тип – полиморфные, разрозненные, мелкие единичные, не ориентированные в пространстве кристаллы.

При исследовании микропрепаратов РЖ пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области была обнаружена специфика изменения кристаллической структуры фации ротовой жидкости, которая заключалась в неравномерности строения кристаллической структуры центральной зоны препарата. В разных участках микропрепарата строение кристаллов соответствовало разным типам МКС. Данный факт делал невозможным определение типа кристаллической решетки всей фации в целом исходя из методик, приведенных в источниках специальной литературы. В связи с этим фактом, И.О. Походенько-Чудаковой, Ю.М. Казаковой, Н.Д. Походенько (2011) для оценки эффективности осуществляемых лечебных мероприятий при инфекционно-воспалительном заболевании челюстно-лицевой области был предложен количественный показатель оценки кристаллической структуры РЖ – показатель микрокристаллизации (ПМ) [17]. При его расчете были учтены особенности построения кристаллической решетки фации РЖ данной категории пациентов. Микропрепараты для исследования изготавливают методом клиновидной дегидратации. Ротовую жидкость собирают в стерильные пробирки, с помощью центрифугирования при 3000 об./мин. в течение 5 минут при комнатной температуре разделяют на осадочную и надосадочную фракции. Последнюю используют в исследовании. Стерильной пипеткой наносят три капли РЖ на химически чистое предметное стекло. Приготовленные препараты высушивают при комнатной температуре, после чего исследуют при помощи светового микроскопа с увеличением  $\times 10$ . При оценке результата каждый образец делят при помощи карандаша по стеклу или маркера на 4 квадранта, в каждом из которых устанавливают тип МКС. Затем подсчитывают число квадрантов с первым типом микрокристаллизации (NI), со вторым типом (NII) и с третьим типом (NIII) и вычисляют показатель микрокристаллизации (M) по формуле:  $M = (1NI + 2NII + 3NIII) / (NI + NII + NIII)$ . Его изменение на 0,25 в сторону увеличения или отсутствие динамики трактуется как необходимость экстренной коррекции комплексных лечебных мероприятий. Изменение ПМ на 0,25 в сторону снижения указывает на достоверную положительную динамику в течении заболевания [2]. Получен патент на изобретение.

Цель – проведение анализа научных публикаций для определения широты использования показателя микрокристаллизации ротовой жидкости с

целью диагностики, оценки эффективности лечения и прогнозирования развития заболеваний челюстно-лицевой и ЛОР-области.

### Материал и методы

Проведен анализ доступных источников специальной литературы, содержащей информацию об использовании показателя микрокристаллизации ротовой жидкости, глубина исследования – 11 лет (2009–2020 гг.).

А.А. Кабанова (2012) исследовала МКС ротовой жидкости у 95 пациентов с инфекционно-воспалительными процессами (ИВП) челюстно-лицевой области, находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» с 2007 по 2011 год. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от распространенности ИВП и числа заинтересованных клетчаточных пространств. Забор РЖ производили натошак 4 раза в течение периода госпитализации: при поступлении в стационар перед проведением ПХО инфекционно-воспалительного очага, на 2-е, 3-и сутки после операции, при выписке пациента из стационара. При оценке результатов выявлены достоверное повышение значений ПМ у пациентов с исследуемой патологией и достоверные его отличия в зависимости от числа вовлеченных клетчаточных пространств [1]. Полученные данные дают основание полагать, что показатель микрокристаллизации РЖ объективно констатирует наличие патологического процесса – острого одонтогенного остеомиелита, осложненного флегмонами челюстно-лицевой области различной распространенности, а также отражает динамику течения заболевания в процессе его комплексного лечения.

Также динамика показателя микрокристаллизации была исследована у 113 человек с абсцессами челюстно-язычного желобка и крыловидно-нижнечелюстного пространства одонтогенной этиологии. Забор РЖ проводили при поступлении пациента на лечение в стационарных условиях перед проведением первичной хирургической обработки (ПХО) и на 5-е сутки стационарного лечения. ПМ РЖ у пациентов достоверно отличался от нормы при первом исследовании. В процессе лечения уменьшался и в ряде наблюдений достигал нормальных значений через 5 суток после хирургической операции [2].

Ретроспективный анализ архивного материала пациентов с абсцессами крыловидно-нижнечелюстного пространства показал, что совпадение данных ПМ с данными клинического развития ситуации составило 89% [18].

Таким образом, данный показатель продемонстрировал информативность для прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности лечения у пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными процессами (ИВП) челюстно-лицевой области как в стационаре, так и в поликлинике.

В работе И.О. Походенько-Чудаковой, А.В. Сурина (2013) ПМ был исследован при проведении сравнительной оценки построения кристаллической сетки биологических сред у пациентов в возрасте от 20 до 49 лет с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом. Исследовались фации трех биологических жидкостей (ротовой жидкости, отделяемого из носа, интраоперационного материала, полученного из верхнечелюстной пазухи в процес-

се проведения радикального оперативного вмешательства). В результате исследования было выявлено, что показатели микрокристаллизации РЖ – 2,7 (2,3–2,75), отделяемого из носа – 2,6 (2,3–2,7), интраоперационного материала – 2,7 (2,2–2,7) не имели статистически значимых различий. Выявленный высокий процент соответствия уровня организации микрокристаллов в исследуемых биологических жидкостях позволил авторам заключить, что данные микрокристаллизации биологических сред являются общим показателем гомеостаза организма в целом, а ПМ, в частности, может быть использован как с целью оценки эффективности профилактических, лечебных, реабилитационных мероприятий, так и для прогнозирования течения заболевания у пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом [19].

По данным И.О. Походенько-Чудаковой, Т.Л. Шевела (2008, 2012), Т.Л. Шевела (2013), ПМ адекватно отражает особенности течения послеоперационного периода при проведении дентальной имплантации. Увеличиваясь на 3-и сутки до 2,6 (1,58–2,7), он постепенно снижался до 2,1 (2,0–2,25) к 7-и суткам наблюдения при отсутствии послеоперационных воспалительных осложнений [20–22].

Ю.В. Карсюк, И.О. Походенько-Чудакова (2016) на основании определения ПМ ротовой жидкости предложили способ прогнозирования развития воспалительных осложнений дентальной имплантации. Исследования данного показателя РЖ для доклинической диагностики развития воспалительных осложнений проводят до и после установки дентальных имплантатов, а также в течение всего периода их функционирования: 1-е исследование – до инвазивного вмешательства или в период динамического наблюдения для определения исходного уровня показателя; 2-е исследование – на 3-и сутки после инвазивного вмешательства или течения периода наблюдения непосредственно для определения прогноза и вынесения заключения по конкретной клинической ситуации. Интерпретация полученных результатов осуществляется следующим образом. Изменение показателя на 0,15 в сторону увеличения указывает на негативную динамику, что свидетельствует о развитии периимплантита. Отсутствие изменений ПМ при динамическом наблюдении без воспалительных явлений указывает на стабильное функционирование имплантата, а в послеоперационном периоде или при лечении осложнений должно расцениваться как отрицательный результат – риск развития периимплантита. Изменение данных микрокристаллизации на 0,15 в сторону уменьшения ПМ определяет достоверную положительную динамику в послеоперационном периоде или при лечении осложнений.

Исследование показателя микрокристаллизации, по мнению авторов, позволяет объективно и в короткие сроки после ключевых этапов реабилитации оценить возможность развития и направленность течения воспалительно-деструктивных процессов в прилежащих к имплантату тканях, также позволяет осуществлять динамическое наблюдение при функциональном использовании дентальных имплантатов и при необходимости своевременно вносить коррективы в лечебно-реабилитационные мероприятия, что в свою очередь способствует сокращению числа диагностических ошибок и создает объективные предпосылки для преодоления известной доли осложнений в дентальной имплантации, равной 10% [23, 24].

Использование ПМ ротовой жидкости в качестве дополнительного диагностического критерия позволило И.Ю. Яровому (2016) повысить уровень диагностики хронического фарингита, обусловленного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Преимущественное выявление II и III типа микрокристаллизации РЖ и вычисленный показатель микрокристаллизации 2,4 (при норме – близкий 1,0), по мнению автора, является объективным признаком обусловленности хронического фарингита гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [25].

По данным И.Ю. Ярового, А.И. Буцель (2016), метод исследования ПМ ротовой жидкости является объективным для оценки эффективности предложенного метода симптоматического лечения пациентов с хроническим фарингитом, обусловленным гастроэзофагеальным рефлюксом с применением гидрокарбонатных минеральных вод. Уменьшение физического показателя РЖ после проведенного лечения до 1,50 (при исходных значениях 2,40), на фоне уменьшения клинических проявлений хронического фарингита свидетельствует о высокой эффективности предложенного метода симптоматического лечения с применением гидрокарбонатных минеральных вод [26].

Исследования Д.А. Доменюк и соавт. (2016) выявили различия ПМ у детей 10–15 лет оптимальной функциональной окклюзией и зубочелюстными аномалиями различной степени тяжести. Авторами также установлено, что данный показатель адекватно отражает интенсивности морфофункциональных нарушений у пациентов с аномалиями окклюзии [27].

Известен ряд публикаций, в которых авторы успешно используют показатель микрокристаллизации для оценки эффективности лекарственных средств и других медикаментов, используемых для подготовки к операциям в полости рта и прогнозирования развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде [28].

Согласно сообщению А.П. Игнатовича, И.О. Походенько-Чудаковой (2014), ПМ продемонстрировал высокую информативность как прогностический тест определения вероятности развития воспалительных осложнений после выполнения плановых оперативных вмешательств в полости рта, что позволяет своевременно и методически верно организовать мероприятия, направленные на их профилактику. ПМ был исследован у 158 человек, которым проводили следующие виды оперативных вмешательств: удаление зуба, сложное удаление зуба, резекцию верхушки корня, цистэктомия. По результатам исследования совпадение данных показателя МКС РЖ с данными клинического развития ситуации составило 92–96% [29].

По сведениям М.Г. Белого, Т.Л. Шевела (2015), ПМ ротовой жидкости продемонстрировал высокую информативность в роли дополнительного неинвазивного теста для оценки степени развития и динамики воспалительных процессов челюстно-лицевой области, протекающих у ВИЧ-инфицированных пациентов [30].

#### Заключение

Таким образом, определение показателя микрокристаллизации ротовой жидкости по авторской методике возможно с успехом рекомендовать к использованию при целом ряде заболеваний челюст-

но-лицевой области с целью диагностики, оценки эффективности лечебных мероприятий и прогнозирования. Несомненные преимущества, такие как простота определения, неинвазивность, легкость интерпретации, нетребовательность к техническому оснащению, высокий уровень воспроизводимости, позволят еще более расширить область его применения при заболеваниях как челюстно-лицевой области, так и всего организма в целом.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Кабанова А.А. Комплексное лечение одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области с использованием антиоксидантов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, УО БГМУ; 2012. 24 с. [Kabanova A.A. Kompleksnoe lechenie odontogennykh flegmon chelyustno-litsevoi oblasti s ispol'zovaniem antioksidantov [dissertation]. Minsk, Belarusian State Medical University; 2012. 24 p. (In Belarus.)]
2. Казакова Ю.М. Клинико-экспериментальное обоснование применения акупунктуры в комплексном лечении одонтогенных абсцессов челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. УО БГМУ. Минск, 2009. 16 с. [Kazakova Yu.M. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya akupunktury v kompleksnom lechenii odontogennykh abscessov chelyustno-litsevoi oblasti [dissertation]. Minsk, Belarusian State Medical University; 2009. 16 p. (in Belarus.)]
3. Шабалин В.В. Биофизические механизмы формирования твердофазных структур биологических жидкостей человека: автореф. дис. ... докт. биол. наук. ФГБНУ Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН. СПб., 2018. 45 с. [Shabalin V.V. Biofizicheskie mekhanizmy formirovaniya tverdogfaznykh struktur biologicheskikh zhidkostey cheloveka [dissertation]. St-Petersburg: FGBNU In-t fiziologii im. I.P. Pavlova RAS; 2018. 45 p. (In Russ.)]
4. Spinei A., Picos A., Romanciuc I., Berar A., Mihailescu A. The study of oral liquid microcrystallization in children with gastroesophageal reflux disease. DOI: 10.15386/cjmed-387. *Chujul Medical* 2014; 87 (4): 269–276.
5. Kovalenko V.V., Tkachenko I.M., Nazarenko Z.Y., Brailko N.M., Romanova J.G., Sheshukova O.V., Vodorig Y.V. The study of oral fluid dynamic parameters on the background of pathological and physiological dental abrasion. *Widomości Lekarskie* 2019; 72 (7): 1319–1315.
6. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. Унифицированный алгоритм исследования свободного и инициированного кристаллогенеза биологических жидкостей // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 6. С. 21–24. [Martusevich A.K., Kamakin N.F. The unified algorithm for the study of free and initiated crystallogenesis of biological fluids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 6: 21–24. (In Russ.)]
7. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001, 303 с. [Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka. Moscow: Khristostom; 2001. (In Russ.)]
8. Разумова С.Н. Диагностические и прогностические критерии стоматологической патологии по морфологической картине ротовой жидкости у пациентов различных возрастных групп: автореф. дис. <...> докт. мед. наук. Российский науч.-исслед. ин-т геронтологии. М.,

2007. [Razumova S.N. Diagnosticheskie i prognosticheskie kriterii stomatologicheskoi patologii po morfologicheskoi kartine rotovoi zhidkosti u patsientov razlichnykh vozrastnykh grupp [dissertation]. Moscow: Russian Research Institute of Gerontology. 2007. (In Russ.)]

9. Авакян Л.А. и др. Структурные особенности кристаллической решетки нативной ротовой жидкости в норме и при гингивитах // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. 2011. Т. 8. Вып. 1. С. 5–9. [Avakyan L.A., et al. Structural features of the crystal lattice of the native oral fluid in normal conditions and with gingivitis. *Vestnik stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii*. 2011; 8 (1) Suppl. 1: 5–9. (In Russ.)]

10. Супильников А.А. Комплексная клиничко-лабораторная оценка патогенетических механизмов течения послеоперационного раневого процесса: автореф. дис. <...> докт. мед. наук. М., ЧУОО мед. ун-т «Реавиз». 2018. [Supilnikov A.A. Kompleksnaya kliniko-laboratornaya otsenka patogeneticheskikh mekhanizmov techeniya posleoperatsionnogo ranevogo protsesssa [dissertation]. Moscow: Reaviz; 2018. (In Russ.)]

11. Шатохина С.Н., Самбулов В.И. Структуры неклочных тканей организма и их значение в оториноларингологии // Альманах клинической медицины. 2016. № 44 (7). С. 857–865. [Shatokhina S.N., Sambulov V.I. Structures of non-cellular tissues of the body and their importance in otorhinolaryngology]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2016; 44 (7): 857–865. (In Russ.)]

12. Анисимова И.В. и др. Характеристика данных анкетирования микрокристаллизации и лабораторных показателей ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаям // Проблемы стоматологии. 2018. Т. 14. № 1. С. 5–10. [Anisimova I.V. et al. The data characteristic of the questionnaire survey, microcrystallization and laboratory indicators of oral fluid in patients with lichen planus. *Actual problems in dentistry*. 2018; 14 (1): 5–10. (In Russ.)] DOI:10.24411/2077-7566-2018-10001.

13. Гергель Н.И. и др. Показатели ротовой жидкости и электроодонтометрия в оценке эффективности лечения хронического периодонтита // Медицинский альманах. 2013. № 1 (25). С. 201–204. [Gergel N.I., et al. Indicators of oral fluid and electroodontometry in assessing the effectiveness of treatment of chronic periodontitis. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013; 1 (25): 201–204. (In Russ.)]

14. Постнова М.В. и др. Ротовая жидкость как объект оценки функционального состояния организма человека // Вестник Волгоградского государственного университета. 2011. №1 (18). С. 246–253. [Postnova M.M. et al. Mouth fluid as an object of estimating functional condition of human body. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011; 1 (18): 246–253. (In Russ.)]

15. Булкина Н.В. и др. Количественная характеристика кристаллографической картины ротовой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 1–7. [Bulkina N.V., et al. The quantitative characteristic of the crystallographic structure of the oral fluid in norm and at inflammatory periodontal diseases. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2013; 1: 1–7. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/v/kolichestvennaya-harakteristika-kristallograficheskoy-kartiny-rotovoy-zhidkosti-v-norme-i-pri-privospalitelnyh-zabolevaniyah-parodonta> Ссылка активна на 12.10.2020. (In Russ.)]

16. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицинская книга, 2001. 306 с. [Borovskiy E.V., Leont'yev V.K. *Biologiya polosti rta* Moscow: Meditsinskaya kniga. 2001. 306 p. (In Russ.)]

17. Походенько-Чудакова И.О., Казакова Ю.М., Походенько Н.Д. Способ оценки эффективности проведенного лечебного мероприятия при гнойно-воспалительном заболевании челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии // Афицыйны бюлетэнь. 2011. № 3 (80). С. 137. [Pohodenko-Chudakova I.O., Kazakova Yu.M., Pohodenko N.D. A method for evaluating the effectiveness of a therapeutic measure for a purulent-inflammatory disease of the maxillofacial region of odontogenic etiology. *Afityuny byuleten*. 2011; 3 (80): 137. (In Belarus.)]

18. Походенько-Чудакова И.О. и др. Сравнительная оценка эффективности различных вариантов прогнозирования течения инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области // Sci-article.ru 2015. № 27. [Pohodenko-Chudakova I.O., et al. Comparative evaluation of predicting the course of infections in the maxillofacial region. *Sci-article.ru* 2015; 27. Доступно по: <http://sci-article.ru/stat.php?i=1446497562>. Ссылка активна на 12.10.2020. (In Russ.)]

19. Походенько-Чудакова И.О., Сурин А.В. Сравнительное сопоставление микрокристаллизации биологических сред у пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи // Новости хирургии. 2013. Т. 21. № 3. С. 79–83. [Pohodenko-Chudakova I.O., Surin A.V. Comparative correlation of microcrystallization of biological media in patients with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus. *Novosti khirurgii*. 2013; 21 (3): 79–83. (In Belarus.)]

20. Походенько-Чудакова И.О., Шевела Т.Л. Прогнозирование процессов остеоинтеграции дентальных имплантатов в ранний послеоперационный период на основании биохимических показателей ротовой жидкости // IX Всероссийская научно-практическая конференция «Образование, наука и практика в стоматологии». Пути повышения качества стоматологической помощи: сб. тр. 20–22 февраля 2012 г. М.: МГМСУ, РАМН, 2012. [Pohodenko-Chudakova I.O., Shevela T.L. Prognozirovanie protsessov osteointegratsii dental'nykh implantatov v rannii posleoperatsionnyi period na osnovanii biokhimicheskikh pokazatelei rotovoi zhidkosti IX Vseros. nauch.-prakt. konf. «Obrazovanie, nauka i praktika v stomatologii», Puti povysheniya kachestva stomatologicheskoi pomoshchi: Sb. tr. 20–22 Fev. 2012. Moscow.: MGMSU, RAMN, 2012. (In Russ.)]

21. Шевела Т.Л. Клиничко-лабораторные характеристики остеоинтеграции при дентальной имплантации и влияние на них рефлексотерапии: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. УО БГМУ. Минск, 2013. [Shevela T.L. Kliniko-laboratornye kharakteristiki osteointegratsii pri dental'noi implantatsii i vliyanie na nikh refleksoterapii [dissertation]. Minsk: Belarusian State Medical University; 2013. (In Belarus)]

22. Шевела Т.Л., Походенько-Чудакова И.О. Динамика показателя микрокристаллизации ротовой жидкости в послеоперационном периоде у больных после проведения дентальной имплантации // Материалы 7-й Международ. науч.-практ. конф. по стоматологии в рамках 4-й Междунар. специализ. выставки «Стоматология Беларуси – 2008», Минск, 28–31 октября 2008 г. / Под ред. С.А. Наумовича. Минск: Тесеи, 2008. [Shevela T.L., Pohodenko-Chudakova I.O. Dinamika pokazatelya mikrokrystallizatsii rotovoi zhidkosti v posleoperatsionnom periode u bol'nykh posle provedeniya dental'noi implantatsii. Materialy 7-i mezhdunarodnoi nauch.-prakt. konf. po stomatologii «Stomatologiya Belarusi 2008». 28–31 Oct. 2008. Minsk: Tesei; 2008. (In Belarus.)]

23. Карсюк Ю.В., Походенько-Чудакова И.О. Способ прогнозирования развития воспалительных осложнений дентальной имплантации на основании показателей микрокристаллизации ротовой жидкости // Актуальные вопросы стоматологии в новом тысячелетии:

сб. материалов IV Белорусского стоматологического конгресса, (Минск, 19–21 октября 2016 года) / Под ред. Т.Н. Тереховой, И.В. Токаревича; редкол. А.С. Артюшкевич и др. Минск: ЗАО «Техники и коммуникации». [Karsyuk Yu.V., Pohodenko-Chudakova I.O. Sposob prognozirovaniya razvitiya vospalitel'nykh oslozhnenii dental'noi implantatsii na osnovanii pokazatelei mikrokristallizatsii rotovoi zhidkosti. Aktual'nye voprosy stomatologii v novom tysyacheletii: Sb. materialov IV Belorusskogo stomatologicheskogo kongressa. 2016. Oct. 19–21. Minsk: Tekhniki i kommunikatsii; 2016. (In Belarus.)]

24. Походенько-Чудакова И.О., Карсюк Ю.В. Прогнозирование осложнений дентальной имплантации по физическим показателям биологических сред организма человека на современном этапе // Вятский медицинский вестник. 2018. № 1. С. 76–82. [Pohodenko-Chudakova I.O., Karsyuk Yu.V. Prognostication of dental implantation complications by physical indices of biological environment in our days]. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2018; 1: 76–82. (In Russ.)]

25. Яровой И.Ю. Дополнительная диагностика хронического фарингита, обусловленного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, методом определения показателя микрокристаллизации ротовой жидкости // Медицинский журнал. 2017. № 3. С. 145–147. [Yarovoy I.Yu. Additional diagnosis of chronic pharyngitis due to gastroesophageal reflux disease by the method of determining the index of microcrystallization of the oral fluid. *Meditsinskii zhurnal*. 2017; 3: 145–147. (In Belarus)]

26. Яровой И.Ю., Буцель А.И. Гидрокарбонатные минеральные воды в симптоматическом лечении хронического фарингита, обусловленного гастроэзофагеальным рефлюксом // Стоматолог 2016. № 3. С. 31–34. [Yarovoy I.Yu., Butsel' A.I. Hydrocarbonate mineral waters in symptomatic treatment of chronic pharyngitis caused by gastroesophageal reflux. *Stomatolog*. 2016; 3: 31–34. (In Belarus.)]

27. Доменюк Д.А. и др. Качественная и количественная оценка кристаллографии ротовой жидкости в норме и при зубочелюстной патологии // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5 (160). С. 38–47. [Domenyuk D.A., et al. Qualitative and quantitative crystallographic evaluation of oral liquid under normal conditions and dentofacial pathology. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2016; 5 (160):

38–47. (In Russ.)]

28. Походенько-Чудакова И.О., Игнатович А.П. Применение показателя микрокристаллизации ротовой жидкости для прогнозирования развития воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах в полости рта // Стоматолог. 2013 № 3 (10). С. 94–95. [Pohodenko-Chudakova I.O., Ignatovich A.P. Application of microcrystallization indices of oral fluid for prognostication of the inflammatory complications development in oral surgeries. *Stomatolog*. 2013; 3 (10): 94–95. (In Belarus.)]

29. 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 // Интегративная медицина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения – 2014» (Минск 10–11 апреля 2014 г.) / Под общ. ред. И.О. Походенько-Чудаковой; редкол. Д.С. Аветиков и др. Минск: Изд. центр БГУ, 2014. С. 420–422. [Ignatovich A., Pohodenko-Chudakova I. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti igloukalyvaniya i DENS-terapii, primenyaemykh dlya profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhnenii pri vmeshatel'stvakh v polosti rta na osnovanii pokazatelya mikrokristallizatsii rotovoi zhidkosti. *Integrativnaya meditsina v chelyustno-litsevoi khirurgii i stomatologii*. Sb. tr. nauch.-prakt. conf. s mezhdunar. uchastiem «Parinskie chteniya – 2014». 10–11 apr. 2014. Minsk: BGU. P. 420–422. (In Belarus.)]

30. Белый М.Г., Шевела Т.Л. Изменение показателя микрокристаллизации ротовой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Новые исследования молодых ученых 2015: сб. науч. работ под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги. Минск: БГМУ, 2015. С. 3–7. [Belyi M., Shevela T.A. Izmenenie pokazatelya mikrokristallizatsii rotovoi zhidkosti u VICH-infitsirovannykh patsientov s vospalitel'nymi zabolovaniyami chelyustno-litsevoi oblasti. *Novye issledovaniya molodykh uchennykh*. Sb. nauch. rabot. Sikorskii A.V., Kulaga O.K., editors Minsk: BGMU; 2015; 3–7. (In Belarus.)]

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 617.55-007.439-002.36-089.84

DOI 10.24412/2220-2021-3-117-120

## К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ ФЛЕГМОНЫ ГРЫЖЕВОГО МЕШКА

<sup>1,2</sup>Прокотьев Е.С., <sup>1,2</sup>Плехов А.В., <sup>1,2</sup>Онучин М.А., <sup>1</sup>Чунарев М.О., <sup>1</sup>Саляхутдинов Р.Р.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: pres-one@mail.ru

<sup>2</sup>КОГКБУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Киров, Россия (610011, г. Киров, ул. Свердлова, 4)

Результаты обзора современной литературы демонстрируют значительные успехи в лечении послеоперационных вентральных грыж. Широкое внедрение синтетических материалов и разработка способов их фиксации в тканях передней брюшной стенки позволили повысить результативность и качество оперативных вмешательств. Несмотря на это, поиск оптимального варианта хирургического пособия далек от завершения. Особого обсуждения заслуживает хирургическая стратегия в отношении развившихся осложнений. Авторами приводится описание случая лечения пациента с флегмоной грыжевого мешка. Его причиной явилось длительное ущемление послеоперационной вентральной грыжи, в результате которого возникли некроз и перфорация участка тонкой кишки. Рассмотрены анамнестические особенности, клиническая симптоматика и лабораторно-инструментальные изменения при развитии гнойного воспаления грыжевого мешка. Описан мультидисциплинарный подход к лечению данного осложнения. Представлены тактические принципы ведения периоперационного периода и технические особенности операции. Принципиальным отличием от традиционных вмешательств явилась пластика передней брюшной стенки. Ее выполнение стало возможным благодаря применению хирургических приемов, направленных на профилактику гнойных раневых осложнений, и использованию синтетического протеза. Успешный результат индивидуализированного тактико-технического подхода в приведенном клиническом наблюдении показывает возможность одномоментного хирургического вмешательства при флегмоне грыжевого мешка.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, ущемление, флегмона грыжевого мешка, протезирующая пластика, синтетический имплант.

## TO THE QUESTION OF TREATMENT OF A PATIENT WITH PHLEGMON OF THE HERNIAL SAC

<sup>1,2</sup>Prokop'ev E.S., <sup>1,2</sup>Plekhov A.V., <sup>1,2</sup>Onuchin M.A., <sup>1</sup>Chunarev M.O., <sup>1</sup>Salyakhutdinov R.R.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: pres-one@mail.ru

<sup>2</sup>Emergency Care Hospital, Kirov, Russia (610011, Kirov, Sverdlov St., 4)

The current literature review demonstrate great progress in treatment of postoperative ventral hernia. Application of synthetic materials and development of their fixation methods in the anterior wall tissues of the abdomen made it possible to increase the efficiency and quality of surgical interventions. However, the research of the best version of surgical treatment for this pathology is far from being complete. The surgical strategy in treatment of complications deserves special attention and discussion. The authors describe a case of treatment of a patient with phlegmon of the hernial sac, caused by prolonged infringement of the postoperative ventral hernia, which resulted in necrosis and perforation of the segment of the small intestine. Anamnestic features, clinical manifestations and laboratory and instrumental changes in cases of the development of purulent inflammation of the hernial sac are discussed. A multidisciplinary approach to the treatment of this complication is described. The tactical principles of the perioperative period and technical peculiarities of the operation are presented. The principal difference from the traditional methods was the anterior abdominal wall plasty. Its implementation became possible due to the usage of the surgical techniques aimed to prevent purulent wound complications and the use of a synthetic prosthesis. The successful result of an individualized tactical and technical approach in the given clinical observation shows possibility of simultaneous surgical intervention for phlegmon of the hernial sac.

Keywords: incisional ventral hernia, infringement, phlegmon of the hernial sac, prosthetic plastic, synthetic implant.

В настоящее время одним из динамично развивающихся разделов абдоминальной хирургии является герниология. Это стало возможным благодаря разработке и широкому внедрению в хирургическую практику синтетических протезов. Переход к «ннатяжной» герниопластике с учетом прогнозирования и профилактики развития послеоперационных осложнений позволил значительно улучшить результаты лечения грыж

передней брюшной стенки [1–3]. Однако полностью стандартизировать оперативные подходы при данной патологии так и не удалось [4]. Наиболее сложным вопросом выбора тактики остается в отношении послеоперационных вентральных грыж больших размеров [5]. Особые трудности возникают в случаях гнойно-воспалительных осложнений острого или хронического характера [6, 7]. Самым грозным из них является

флегмона грыжевого мешка. Ее развитие при длительно существующем ущемлении повышает риск летального исхода. Выявление признаков данного осложнения на дооперационном этапе вносит значительные коррективы в лечебную программу. В подобных ситуациях хирургическое вмешательство, принципы которого были сформулированы И.И. Грековым, направлено на профилактику инфицирования брюшной полости и прогрессирования гнойного воспаления в мягких тканях передней брюшной стенки. Выполнение двухэтапного оперативного пособия в сочетании с современными фармакологическими препаратами и техническими средствами позволит снизить количество летальных исходов при данном осложнении [8, 9], однако не приводит к излечиванию основного заболевания.

Возможность использования синтетических протезов в условиях микробного загрязнения на примере лечения послеоперационных эвентраций внутренних органов в гнойную рану [10] заставляет по-новому взглянуть на тактико-технические подходы к лечению флегмоны грыжевого мешка.

Приводим клиническое наблюдение успешного применения сетчатого импланта при лечении пациента с данным осложнением послеоперационной вентральной грыжи.

#### Клинический случай

Пациентка 65 лет в экстренном порядке была госпитализирована в хирургический стационар КОГ-КБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Кирова с диагнозом: послеоперационная вентральная грыжа, осложненная ущемлением, острой тонкокишечной непроходимостью и флегмоной грыжевого мешка. Анамнестически прослежено, что грыжа имела рецидивное течение. В 2012 году пациентка была оперирована по поводу послеоперационной вентральной грыжи, развившейся после двух перенесенных ранее лапаротомий. При этом способ пластики передней брюшной стенки выяснить не удалось. Рецидив возник спустя 5 лет после грыжесечения. Клинические симптомы ущемления развились за 7 дней до обращения за медицинской помощью. В течение последних двух суток, предшествовавших госпитализации, больная отметила повышение температуры тела до 38 °С, покраснение кожи в области грыжевого образования. Из сопутствующих заболеваний было выявлено наличие ожирения II степени.

Состояние на момент поступления средней степени тяжести. При физикальном обследовании патологии со стороны органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем не выявлено. При осмотре живота наибольшие изменения наблюдались в области средней трети послеоперационного рубца, где располагалось невривное, резко болезненное образование больших размеров с изменением кожи над ним в виде выраженного отека, гиперемии, локальной гипертермии (рис. 1).

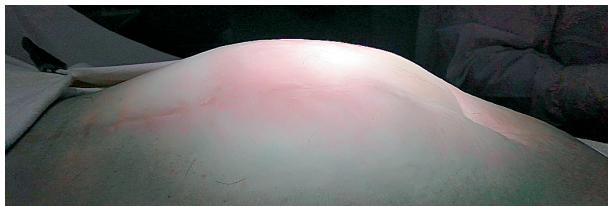


Рис. 1. Визуальные изменения при флегмоне грыжевого мешка

Аускультативно прослеживалась симптоматика острой кишечной непроходимости.

При лабораторных исследованиях, выполненных в экстренном порядке, были выявлены следующие изменения: в общем анализе крови – лейко- ( $20,8 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитоз ( $396 \times 10^9/\text{л}$ ); в биохимическом анализе крови – гипергликемия (7,94 ммоль/л), гипо- и диспротеинемия (общий белок – 53,1 г/л, альбумин – 23,3 г/л), гипонатриемия – 135 ммоль/л, повышение прокальцитонина до 1,66 нг/мл. При обзорной рентгенографии органов брюшной полости верифицированы признаки тонкокишечной непроходимости.

После непродолжительной предоперационной подготовки, мероприятия которой были разработаны совместно с анестезиологом, больная была оперирована в экстренном порядке. Под общим обезболиванием на расстоянии 6 см от видимых границ воспалительных изменений в области грыжи произведены два окаймляющих кожных разреза. Мобилизован кожно-подкожный лоскут вместе с грыжевым мешком до уровня ущемляющего кольца размерами 16x11 см.

Взят посев на микробизм с участка неизменной подкожной клетчатки (по данным послеоперационного микробиологического исследования, роста флоры не выявлено). По срединной линии выделен старый апоневротический рубец. Произведена средне-нижне-срединная лапаротомия путем иссечения старого послеоперационного рубца, включая мышечно-aponевротический и брюшинный слои, находящиеся в непосредственной близости к области ущемляющего кольца. Единым блоком иссеченные ткани вместе с составляющими грыжи (грыжевыми воротами, грыжевым содержимым, грыжевым мешком) выведены за пределы брюшной полости. При этом выявлено, что причиной развившейся ситуации явилось ущемление участка тонкой кишки, расположенного на 55 см дистальнее связки Трейтца и на 150 см проксимальнее слепой кишки (рис. 2). Приводящая кишка на всем протяжении перераздута газом и содержимым, его диаметр составляет 5 см. Выполнена мобилизация ущемленной петли с учетом 30 см приводящего и 15 см отводящего тонкокишечных сегментов. Произведены резекция и удаление резецированных участков кишки вместе с воспалительно измененными мягкими тканями передней брюшной стенки.

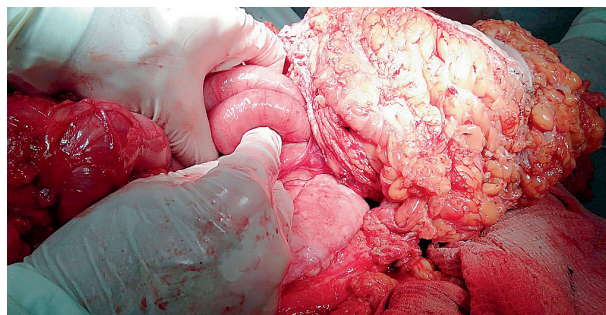


Рис. 2. Иссеченный послеоперационный рубец вместе с ущемляющим кольцом, приводящей и отводящей петлями тонкой кишки, грыжевым мешком

Сформирован энтеро-энтероанастомоз по типу «конец в конец» двухрядными швами. Гидравлическая проверка герметичности и проходимости анастомоза. Ушивание окна в брыжейке. В желудок установлен назогастральный зонд, в полость мало-



го таза – пластиковый дренаж. Дефект в мышечно-апоневротическом слое в общей сложности составил 18x18 см. К остаткам париетальной брюшины по периметру образовавшегося дефекта передней брюшной стенки (на расстоянии 2 см от его границ) подшит большой сальник. К задней стенке влагалищ прямых мышц живота фиксирован синтетический протез «Эндопрол» размерами 20x20 см.

После осуществления контроля гемостаза, подсчета инструментов и салфеток в подкожную клетчатку установлены 2 пластиковых дренажа. На края раны наложены провизорные швы.

Изменения в грыжевом мешке, выявленные при послеоперационном осмотре, представлены на рис. 3. Его содержимым являлась некротизированная петля тонкой кишки протяженностью 10 см с участком перфорации.

Послеоперационный диагноз: послеоперационная вентральная грыжа M2-3W3R1, осложненная ущемлением, некрозом и перфорацией участка тонкой кишки, флегмоной грыжевого мешка.

После оперативного вмешательства для дальнейшего лечения пациентка была переведена в отделение реанимации, где проводились искусственная вентиляция легких (на протяжении суток), интенсивная инфузионно-дезинтоксикационная, антибактериальная, симптоматическая терапия, осуществлялись нутритивная поддержка, профилактика тромбозов, болевых осложнений и эрозивно-язвенных поражений. Спустя двое суток на фоне полного сознания, достижения адекватного самостоятельного дыхания, стабилизации гемодинамики, купирования развившихся в послеоперационном периоде явлений органной дисфункции лечение было продолжено в условиях хирургического отделения. На третьи сутки послеоперационного периода удалены назогастральный зонд и дренаж из брюшной полости, на четвертые сутки – дренажи из подкожной клетчатки, завязаны провизорные кожные швы (рис. 4).



Рис. 3. Изменения в грыжевом мешке (послеоперационный осмотр)



Рис. 4. Вид послеоперационной раны после завязывания провизорных швов

Течение раневого процесса закономерно сопровождалось образованием серомы в подкожной клетчатке. Ее лечение осуществлялось пункционно. Ранних раневых и внутрибрюшных осложнений гнойного характера за весь период госпитализации не выявлено.

На фоне благоприятного течения послеоперационного периода при достижении нормализации лабораторных показателей пациентка была выписана на амбулаторное долечивание на десятые сутки после оперативного вмешательства. Помимо общепринятых рекомендаций по ведению послеоперационного периода особого внимания заслуживали мероприятия по обработке раны, продолжение использования бандажа, снятие швов спустя 7 суток с момента выписки, обязательный ультразвуковой контроль состояния тканей в зоне установленного импланта.

### Заключение

Выявление симптомов системной воспалительной реакции или сепсиса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки могут свидетельствовать о развитии одного из грозных осложнений – флегмоны грыжевого мешка. В данных случаях диагностика на уровне приемного отделения вносит значительные коррективы в лечебную тактику и требует индивидуализированного подхода. Взаимодействие специалистов анестезиолого-реанимационного и хирургического профилей на всех этапах обеспечивает благоприятный исход. Интраоперационная ситуация зачастую требует от хирурга принятия нестандартных решений. В клиническом наблюдении продемонстрирована возможность применения традиционных технических приемов в отношении флегмоны грыжевого мешка с учетом современных подходов к лечению основного заболевания, что позволило осуществить одномоментное хирургическое вмешательство.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Ключкин И.В., Фатыхов Р.И., Шавалеев Р.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: частота, причины, хирургическая помощь // Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13. № 5. С. 26–30. [Klyushkin I.V., Fatykhov R.I., Shavaleev R.R. Incisional ventral hernia: incidence, causes, surgical care. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020; 13 (5): 26–30. (In Russ.)] DOI:10.20969/VSKM.2020.13(5).
2. Паршиков В.В. Воспалительные осложнения протезирующей пластики брюшной стенки: диагностика, лечение и профилактика // Современные технологии в медицине. 2019. Т. 11. № 3. С. 158–178. [Parshikov V.V. Inflammatory complications of the abdominal wall prosthetic repair: diagnostics, treatment, and prevention (review). *Sovremennye tehnologii v meditsine* 2019; 11 (3): 158–178. (In Russ.)] DOI:10.17691/stm2019.11.3.19.
3. Головин Р.В., Никитин Н.А., Прокопьев Е.С. Прогнозирование развития раневых осложнений после комбинированной аллогерниопластики при послеоперационных вентральных грыжах срединной локализации // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. С. 379–388. [Golovin R.V., Nikitin N.A., Prokop'ev E.S. Prognosis of development of complications of injuries after combined allohernia plastic interventions for postoperative ventral hernias of median localization. *Modern Problems of Science*

and Education. 2014; 4: 379–388. (In Russ.) Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12914>. Ссылка активна на 22.04.2021.

4. Сажин А.В., Лобан К.М., Ивахов Г.Б., Петухов В.А., Глаголев Н.С., Андрияшкин А.В., Ахмедов Р.Р. Современные концепции хирургии вентральных грыж // Новости хирургии. 2020. Т. 28. № 6. [Sazhin A.V., Loban K.M., Ivakhov G.B., Petukhov V.A., Glagolev N.S., Andriyashkin A.V., Akhmedov R.R. Current Concepts of Ventral Hernia Surgery. *Novosti khirurgii*. 2020; 28 (6): 714–729. (In Russ.)] DOI:10.18484/2305-0047.2020.6.714.

5. Köckerling F., Scheuerlein H., Schug-Pass C. Treatment of large incisional hernias in sandwich technique – a review of the literature. *Front. Surg.* 2018; 5: 37. DOI:10.3389/fsurg.2018.00037.

6. Petro C.C., Novitsky Y.W. Classification of hernias. In: *Hernia surgery*. Springer International Publishing; 2016; 15–21. DOI:10.1007/978-3-319-27470-6\_2.

7. Hodgkinson J.D., Maeda Y., Leo C.A., Warusavitarne J., Vaizey C.J. Complex abdominal wall reconstruction in the setting of active infection and contamination: a systematic review of hernia and fistula recurrence rates. *Colorectal Dis.* 2017; 19 (4): 319–330. DOI:10.1111/codi.13609.

8. Носков А.А., Лазарев С.М., Заворотный О.О., Ефимов А.Л., Чернышев Д.А., Коржуков А.Е., Шатиль М.А. Лечение гигантской ущемленной вентральной грыжи, осложненной анаэробной неклостридиальной флегмоной передней брюшной стенки, гнойно-некротическим фасциитом, целлюлитом // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2019. Т. 178. № 1. С. 74–76. [Noskov A.A., Lazarev S.M., Zavorotnii O.O.,

Efimov A.L., Chernyshev D.A., Korzhukov A.E., Shatil M.A. Treatment of giant strangulated ventral hernia complicated with anaerobic non-clostridial phlegmon of the anterior abdominal wall, purulent-necrotic fasciitis and cellulitis. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2019; 178 (1): 74–76. (In Russ.)] DOI:10.24884/0042-4625-2019-178-1-74-76.

9. Глабай В.П., Темирсултанов Р.Я., Архаров А.В., Исаев А.В., Абрамов В.Н., Гербей Ю.Н. Осложнение гигантской ущемленной послеоперационной вентральной грыжи флегмоной грыжевого мешка, несформированным тонкокишечным свищом и перитонитом // Современные технологии в медицине. 2012. № 2. С. 143–145. [Glabai V.P., Temirsultanov R.Ya., Arkharov A.V., Isaev A.V., Abramov V.N., Gerbei Yu.N. Incarcerated giant incisional ventral hernia complicated by hernial sac phlegmon, unformed enteric fistula and peritonitis. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2012; 2: 143–145. (In Russ.)]

10. Десятникова И.Б., Сидоров М.А., Медведев А.П., Березова Л.Е. Опыт применения полипропиленового эндопротеза при пластике передней брюшной стенки в условиях инфицирования // Медицинский альманах: материалы II научно-практической конференции хирургов и урологов «Высокие технологии в медицине». 2008. С. 170–173. [Desyatnikova I.B., Sidorov M.A., Medvedev A.P., Berezova L.E. Opyt primeneniya polipropilénovogo endoproteza pri plastike perednej bryushnoj stenki v usloviyah infitsirovaniya. (Conference proceedings) *Meditsinskii almanakh: materialy II nauchno-prakticheskoi konferentsii khirurgov i urologov «Vysokie tekhnologii v meditsine»*. 2008: 170–173. (In Russ.)]

## ЮБИЛЕЙ

### К 75-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ АФАНАСЬЕВИЧА ДВОРЯНСКОГО

27 июля 2021 года исполнилось 75 лет заведующему кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, профессору, доктору медицинских наук Сергею Афанасьевичу Дворянскому.

Сергей Афанасьевич начинал свой трудовой путь в Пермском крае, где после окончания Пермского медицинского института в 1970–1975 гг. работал в практическом здравоохранении. В этот период идет его становление как специалиста, выполняющего огромный пласт работы врача, и молодого ученого, задумывающегося о научных изысканиях.

В 1975 году Сергей Афанасьевич поступил в клиническую ординатуру кафедры акушерства и гинекологии Пермского медицинского института. В 1977 году начал преподавательскую деятельность в должности ассистента кафедры акушерства и гинекологии своей alma mater. В 1989 году Дворянский С.А. подводит для себя первые итоги научных исследований, успешно защитив кандидатскую диссертацию на тему «Комплексный метод лечения и профилактики осложнений послеродовых травм промежности». И уже в 1990 году Сергея Афанасьевича приглашают на должность заведующего кафедрой акушерства и гинекологии в новый Кировский филиал Пермского государственного медицинского института, где он становится ее бессменным руководителем, полностью организовав весь учебный и научный процесс работы кафедры. По сей день основное направление работы кафедры – профилактика перинатальной и материнской заболеваемости и смертности.

В 1998 году Сергей Афанасьевич успешно защищает докторскую диссертацию на тему «Адренергический механизм на различных этапах репродуктивного процесса у женщин: клинко-физиологические и экологические аспекты». Активная жизненная позиция, компетентность и ответственность позволили профессору Дворянскому С.А. успешно совмещать должность заведующего кафедрой с работой деканом лечебного факультета (1992–1996), проректором по научной работе Кировской ГМА (2008–2011).

Сергей Афанасьевич постоянно оказывает консультативно-методическую помощь практическим врачам в проведении научных исследований, принимает участие в работе врачебных консилиумов. За советом к профессору идут не только врачи акушеры-гинекологи, но и представители всех других специальностей. Под руководством профессора Дворянского С.А. защищено 4 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук (в том числе и диссертация министра здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко) и 27 – кандидата медицинских наук, он является соавтором 18 монографий и множества научных публикаций. Значение индекса Хирша С.А. Дворянского – самое большое в Кировском ГМУ. Проведенные под руководством профессора исследования всегда актуальны и крайне разнообразны: от «Клинко-лабораторной характеристики



β-адренергического механизма при угрозе преждевременных родов» до «Новых подходов к антигипертензивной терапии с учетом исходов для плода»; от «Состояния гемостаза у больных миомой матки, проживающих на Севере» до «Клинко-микробиологической характеристики и новых подходов к терапии бактериального вагиноза» и т.д.

Сергей Афанасьевич является председателем Кировской региональной общественной организации «Общество акушеров-гинекологов», членом редакционной коллегии «Вятского медицинского вестника», журналов «Медицинское образование сегодня», «Пермский медицинский журнал», «Практическая медицина», «Вестник СурГУ. Медицина». Он является руководителем обучающихся в клинической ординатуре и аспирантуре по акушерству и гинекологии Кировского ГМУ.

Профессор Дворянский – талантливый ученый и замечательный педагог с ярким творческим подходом к преподавательской деятельности. У Сергея Афанасьевича множество успешных учеников, как в области практической медицины, так и нашедших себя в преподавательской деятельности. Ученики Сергея Афанасьевича успешно работают как в Российской Федерации, так и за ее пределами. За годы работы в университете профессор Дворянский С.А. награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», почетным знаком «За заслуги перед Кировским государственным медицинским университетом».

Жизненный путь профессора С.А. Дворянского является подтверждением девиза «Не позволяй душе лениться». Однажды выбрав свой путь, он остается верен ему многие годы.

*Коллектив кафедры акушерства и гинекологии, руководство университета и редакционная коллегия журнала «Вятский медицинский вестник» сердечно поздравляют Сергея Афанасьевича с юбилеем и желают ему здоровья и дальнейших научных достижений!*

## НЕКРОЛОГ



### **МАЗИНА** **Надежда** **Константиновна**

Летом 2021 года после тяжелой и продолжительной болезни скончалась доктор медицинских наук Надежда Константиновна Мазина.

Надежда Константиновна родилась 1 октября 1953 г. в Ивано-Франковской области Украинской ССР, в семье крупного организатора печатно-типографского дела. В 1970 г. с отличием окончила среднюю школу в г. Запорожье. В 1977 г. окончила медико-биологический факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова по специальности «врач-биохимик».

С 1978 по 1986 год работала в Институте экологии растений и животных Уральского отделения АН СССР (г. Свердловск), где изучала экологические и морфофизиологические особенности, а также адаптивные реакции различных видов животных на основе биохимических различий. В течение уральского периода деятельности опубликовала 26 научных работ по данной тематике. В 1985 году защитила кандидатскую диссертацию. С июля 1987-го по октябрь 1991-го работала старшим научным сотрудником в НИИ микробиологии МО СССР в городе Кирове. Является автором 14 научных работ, имеющих закрытый характер. в 1990 году ей было присвоено ученое звание «старший научный сотрудник». С 1991 года, пройдя все ступени профессионального роста (ассистент, старший преподаватель, доцент, заведующий кафедрой), работала в Кировской государственной медицинской академии. В 2001 году получила ученое звание «доцент по кафедре фармакологии».

В 2007 году Надежда Константиновна успешно защитила докторскую диссертацию. Область ее научных интересов: митохондриология, мембранная биоэнергетика, фармакологическая регуляция энергетического обмена, разработка и обоснование схем рациональной фармакотерапии на основе регуляторов энергетического обмена, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, системный анализ, метаанализ, многомерная статистика, оценка меди-

цинских технологий. Надежда Константиновна – автор в общей сложности 250 научных и учебно-методических работ, 11 патентов на изобретения. Под ее руководством выполнен ряд кандидатских диссертаций. Высокий уровень и актуальность теоретических и практических научных разработок Н.К. Мaziной подтверждены 6 российскими и 1 международным грантами.

С 1998 по 2003 год Н.К. Мазина являлась заместителем декана факультета усовершенствования врачей КГМА, секретарем центральной квалификационно-сертификационной комиссии, секретарем Совета ФУВ КГМА. С 1994 года – ответственный секретарь журнала «Лекарственное обозрение», который с 1998 года выходит под названием «Вятский медицинский вестник». С мая 2005 года она помощник проректора по научной работе по вопросам инновационной деятельности, с 2011 по 2017 г. – проректор по научной работе.

В последние годы Надежда Константиновна активно участвовала в выполнении федеральных экспертиз инновационных лекарственных средств на этапах включения в списки ЖНВЛП, дорогостоящих препаратов, препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан. Много усилий Надежда Константиновна тратила на поддержку отечественных наукоемких фармацевтических и биотехнологических производств, реагируя на вызов импортозамещения. Благодаря этим усилиям сегодня успешно представлены на фармацевтическом рынке России и СНГ ООО «Томская фармацевтическая фабрика», ООО «Восток» (Кировская область), ООО «НТФФ Полисан» (г. Санкт-Петербург), предприятия некоммерческого партнерства «Биотехнологический кластер Кировской области».

За добросовестный труд и заслуги в области здравоохранения Мазина Н.К. награждена грамотой МЗ РФ (2003), нагрудным знаком «Отличник здравоохранения РФ» (2013). Свою научную и общественную деятельность Мазина Н.К. сочетала с нелегкой жизнью жены военнослужащего. Она родила и воспитала двух детей, которые в настоящее время работают в сфере здравоохранения и высшего медицинского образования Кировской области.

Своими знаниями и способностью увлечь идеей научного поиска она привлекла в науку множество единомышленников и учеников. Надежда Константиновна была интеллигентным, внимательным человеком, пользующимся заслуженным уважением среди коллег и студентов. В нашей памяти она навсегда останется образцом ученого, преподавателя и жизненного наставника. Это был талантливый человек, чья жизнь, трудовой путь, устремления, свершения были связаны с Кировским государственным медицинским университетом и кафедрой фармакологии нашего вуза.

*Друзья и коллеги, руководство Кировского ГМУ, научная часть, редакционная коллегия журнала «Вятский медицинский вестник» выражают глубокое соболезнование родным и близким Надежды Константиновны.*

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,95. Тираж 150 экз. Заказ 2806.  
Подписано в печать 23.09.2021. Дата выхода в свет СМИ: 30.09.2021. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».  
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.  
[www.printkirov.ru](http://www.printkirov.ru)